

ANNEE 1970

THESE

N^o

815

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel ENHART

Né le 19 juin 1937 à CLICHY-LA-GARENNE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYPOTHYROIDIE

CHEZ LE SUJET AGE

**Association hypothyroïdie, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer,
myosite, à propos de 2 observations**

Président : M. Henri BRICAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550212_0054

ANNEE 1970

THESE

N^o
=

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel ENHART

Né le 19 juin 1937 à CLICHY-LA-GARENNE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

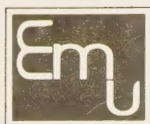
CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYPOTHYROIDIE

CHEZ LE SUJET AGE

**Association hypothyroïdie, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer,
myosite, à propos de 2 observations**

Président : M. Henri BRICAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

A ma fille Catherine

A mon fils Hervé

A ma Femme

pour son courage, sa tendresse
son sourire

avec tout mon amour.

A ma Mère

A la mémoire de mon Père

A mes Frères

A ma Soeur

A ma Belle-Famille

avec toute mon affection,

A André WARNET

Interne des Hôpitaux de Paris

mon ami et compagnon de préparation à l'Internat

qu'il trouve ici l'expression de
mon amitié fidèle.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de notre profonde
et respectueuse reconnaissance.

A mon Maître, Monsieur le Docteur Pierre AUBERT

Médecin des Hôpitaux

Chef du Service de Médecine Interne de

l'Hôpital Paul Brousse

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse,

qui a bien voulu nous confier ses
observations,

En le remerciant de sa confiance,
et en témoignage de notre profonde
reconnaissance pour l'accueil qu'il
nous a réservé dans son Service, nous
sommes heureux de pouvoir lui exprimer
notre fidèle et respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur Christian BASSENNE

Chef de Clinique - Hôpital Paul Brousse

qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde reconnaissance pour l'aide
précieuse et amicale qu'il m'apporta
tout au long de ce travail.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur NARDI

Monsieur le Professeur BLANCHER

Monsieur le Professeur TOURNEUR

Monsieur le Docteur TORRE

Monsieur le Professeur DOMART

Monsieur le Docteur AUBERT

Pour l'accueil qu'ils nous réservèrent,
pour l'enseignement qu'ils nous prodiguèrent

nous leur exprimons nos remerciements
et notre profond respect.

INTRODUCTION

Bien que l'hypothyroïdie primaire de l'adulte se voit surtout entre 40 et 60 ans, nous avons pu étudier, au cours d'une année d'activité d'un service de médecine interne à orientation endocrinologique (Service du Docteur AUBERT, Hôpital Paul Brousse à Villejuif), neuf sujets hypothyroïdiens âgés de plus de 60 ans. Pour huit de ces observations, il s'agissait de femmes, dont deux nous ont particulièrement frappés par la découverte, chez elles, d'une hypothyroïdie associée dans un cas à une polyarthrite, dans l'autre à une anémie de Biermer et à une polymyosite.

Notre étude s'est développée dans deux directions :

- - D'une part, la difficulté du diagnostic de l'hypothyroïdie, chez le sujet âgé, nous a conduit à préciser l'état de la fonction thyroïdienne chez le sujet de plus de 60 ans. A cette occasion nous avons revu les résultats apportés par la littérature, et essayé de préciser certaines données, en particulier l'évolution du réflexogramme en fonction de l'âge, et celles se rapportant à l'anatomopathologie.

- D'autre part, nous avons pensé que nos deux cas privilégiés posaient des problèmes intéressants sur le plan étiopathogénique. La présence d'anticorps antithyroïdiens est maintenant une donnée banale au cours du myxoedème primaire. Leur signification reste discutée, et doit l'être encore plus chez le vieillard, où on les trouve, avec une particulière fréquence, en l'absence de toute manifestation clinique ou biologique.

L'association à d'autres manifestations considérées auto-immunes doit être notée, mais encore faut-il en discuter la valeur.

Nous suivrons donc le plan suivant :

I - Les observations

- 1 - Madame S... : hypothyroïdie associée à une polyarthrite,
- 2 - Madame R... : hypothyroïdie associée à une anémie de Biermer et à une polymyosite.

II - La thyroïde chez le sujet âgé.

A - Exploration fonctionnelle

- 1 - La fixation de l'iode radio-actif,
- 2 - La stimulation par la thyroïdostimuline,
- 3 - L'iode protéique plasmatique (PBI),
- 4 - La cholestérolémie,
- 5 - Le métabolisme basal,
- 6 - Le réflexogramme achilléen,

B - Etude anatomo-pathologique

- 1 - Données de la littérature,
- 2 - Résultats de 29 cas personnels.

III - L'hypothyroïdie chez le sujet âgé.

- 1 - Les signes cliniques,
- 2 - Les signes biologiques,
- 3 - Les anticorps antithyroïdiens,
- 4 - Anatomie pathologique.

IV - Problèmes étio-pathogéniques.

1 - Position du problème.

2 - Signification des anticorps circulants.

- chez le sujet âgé normal.
- chez le sujet hypothyroïdien.

3 - Signification des associations cliniques

- à une autre endocrinopathie.
- la polyarthrite
- une anémie
- une myopathie.

4 - Discussion de nos observations.

Essais d'interprétation des phénomènes d'auto-immunité.

Conclusion.

oOo

I - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame S... Claire, 68 ans, retraitée depuis 5 ans est hospitalisée le 31/8/68 pour une perte de connaissance qui aurait duré 3/4 d'heure.

Antécédents : hystérectomie subtotale pour fibromyome en 1946.

La malade se plaint :

céphalées occipitales au réveil
quelques lipothymies
bourdonnement d'oreilles

A l'occasion de cette hospitalisation on met en évidence une
HYPOTHYROIDIE :

depuis la mise à la retraite, survenue d'une asthénie progressivement croissante.

S'y associent anorexie, frilosité, avec hypothermie entre 36°2 et 36°9 le soir, et une constipation chronique banale.

L'examen clinique révèle :

- une infiltration minime de la peau, surtout nette aux mains dont les doigts sont boudinés, le dos très infiltré.
- une pâleur cutanée.
des troubles des phanères : alopecie, dents mobiles.
- une voix rauque.

- mais absence de ralentissement psycho-moteur.
- tremblement des mains, régulier, ample et peu rapide, avec discret signe de la roue dentée.
- l'examen cardiaque montre un coeur lent et régulier.

Le tracé électrique montre une diminution de l'amplitude du complexe QRS mais pas de trouble de la repolarisation, absence de signe coronarien. La TA : 11/5.

Les examens complémentaires :

NFS : 3.850.000 G.R. (Hb : 80 %, VG : 1,03)

8.400 G.B.

VS : 90/105.

Cholestérol : 4 g/l, glycémie : 0,90 g/l.

Ionogramme sanguin : - urée : 0,20 g/l
- Cl : 90 mEq/l
- Na : 117 mEq/l
- K : 4 mEq/l
- RA : 23 mEq/l
- Protides : 15 mEq/l

Réflexogramme achilléen : 440 msec.

Taux de fixation de l'IRA : 2 % à la 2ème heure
2 % à la 6ème heure
2 % à la 24ème heure.

PBI : 1,5 µg/100 ml,

- Après injection de TSH, le taux de fixation est de 4 % à la 2ème heure, 4 % à la 6ème et 6 % à la 24ème heure.
- Présence d'anticorps antithyroïdiens à un taux de 1/1280 (réaction d'hémagglutination passive).
- La radiographie de la selle turcique :
 - . ossification augmentée des clinoides antérieures et postérieures,
 - . pas d'élargissement de la selle,
 - . érosion probable de la lame quadrilatère.

Dès le 20 novembre, la malade est traitée par les extraits thyroïdiens.

Puis, début octobre, alors que Mme S... reçoit 8 cg d'extraits thyroïdiens, apparaissent brutalement :

- une phlébite du M.I. gauche;
- une POLYARTHRITE fébrile bilatérale touchant le poignet droit, puis, après quelques jours, le gauche : l'articulation était augmentée de volume, chaude et douloureuse à la mobilisation.

Sur le plan biologique :

- une V.S. très accélérée à 124/142
- une anémie à 3.550.000 (Hb : 70 % et VG : 1,00)

7.000 G.B. avec : 61 % de PN
3 % d'éosino.
1 % de baso.
30 % de lympho.
5 % de mono.

Le 12 novembre, l'anémie atteindra 2.700.000 G.R. (Hb : 55 %, VG : 1,01)

avec 8.900 G.B.

la VS atteignant 105/132.

Les recherches de cellules L.E., d'anticorps anti DNA, ainsi que les tests de Waaler-Rose et au latex s'avèrent négatifs.

Les antistreptolysines sont à 20 unités et la fibrinémie à 8,3 g/l.

Enfin la moëlle est pauvre mais normale.

Le protidogramme; albumine 48 %

α_1 2 %
 α_2 12 %
 β 12 %
 γ 30 %

L'immunoélectrophorèse ne montre qu'une discrète diminution des IgM.

La malade sort fin décembre 1968, sous corticothérapie (10 mg de Cortancyl), extraits thyroïdiens 8 cg et Tromexane.

Elle sera suivie en consultation.

Le réflexogramme achilléen est à 240 msec. le 23/1/69

280 msec. le 27/2/69

Mais devant l'intensité du tremblement extra-pyramidal, on diminue la dose des extraits thyroïdiens à 6 cg.

2ème hospitalisation en mai 69 :

pour asthénie, douleurs articulaires, VS accélérée.

- L'hypothyroïdie : RA 340 msec.

cholestérol 1,5 g/l.

- Le tremblement extra-pyramidal est beaucoup moins intense depuis la diminution des extraits thyroïdiens à 6 cg.

- En ce qui concerne la polyarthrite :

- . une gêne douloureuse persiste pouvant être à l'origine d'insomnies.
- . de nouvelles crises douloureuses coïncidant avec des clochers thermiques à 38° vont apparaître touchant outre les mains, les coudes et aussi les genoux.
- . enfin existe une raideur articulaire imposant un "dérouillage" matinal lent.

S'associent par ailleurs :

une asthénie importante du matin, disparaissant en fin de journée.

l'accélération de la VS persiste (73/85)

alors que l'anémie a disparu : 4.400.000 GR avec 33 % d'hématocrite, donc un volume globulaire moyen de $75 \mu^3$ et 6.800 GB.

Les tests de Waaler-Rose et au latex, la recherche d'anticorps anti DNA et de cellules de Hargraves sont toujours négatifs.

Les radiographies articulaires sont normales.

Bilan endocrinien :

On sait que l'hypothyroïdie de Madame S... s'accompagne d'anticorps antithyroïdiens et d'une faible réponse à la TSH. Mais, de plus, on constate, d'après des examens pratiqués dans le laboratoire du Pr. JAYLE :

- des taux de 17 CO et 17 OH de base faibles

urines de	7 à 19 h.	19 h à 7 h.
Créatinine	0,38 g	0,28 g
17 CO	0,5 mg	Traces
17 OH	0,2 mg	0,2 mg

- Le taux de cortisol plasmatique est faible 0,5 μ g/100 ml.
- réponse positive, 1 heure après injection de synactène simple à 6,6 μ g/100 ml.
- Test à la métopirone :

	AVANT	APRES
Volume urinaire	1050	1250
Créatinine	0,62 g	0,83 g
17 CO	2 mg	1,5 mg
17 OH	2 mg	8 mg

donc réponse positive de la fonction métabolique sous métopirone.

Enfin les recherches d'anticorps anti-surrénales et anti-thymus sont négatives.

Au total :

- l'hypothyroïdie n'est pas correctement corrigée, mais on est gêné lors de l'augmentation des doses d'E.T. par l'apparition d'un tremblement extra-pyramidal.
- Il existe une insuffisance surrénale qui réagit bien au synactène; le test à la métopirone est suivi d'une augmentation de la sécrétion des 17 OH.

Enfin des examens spécialisés, pratiqués à Cochin, vont permettre de porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Conclusion :

Hypothyroïdie de type périphérique, accompagnée d'une insuffisance surrénalienne modérée deutéropathique et d'une polyarthrite séro-négative.

OBSERVATION N° 2

Madame R... Louise, 76 ans, est hospitalisée dans le service le 2 avril 1969 pour un épisode infectieux pulmonaire banal.

Antécédents

- ménopause à l'âge de 47 ans, sans troubles.
- phlébite en 1959.

A l'examen ; au cours de l'hospitalisation pour sa pneumopathie, qui va rapidement guérir sous traitement, on remarque :

- pâleur cutanée et décoloration des muqueuses
- bouffissure du visage avec infiltration des paupières
- varicosités des pommettes
- sécheresse de la peau
- voix rauque
- Elle pèse 60 kg pour 1 m 49.

L'interrogatoire retrouve :

- une frilosité
- une grande asthénie musculaire progressivement croissante depuis 5 ans.
- une légère surdité à droite
- une constipation chronique
- enfin, à l'opposé il n'y a pas de retentissement psychique : la malade répond aux questions avec vivacité.

A l'examen :

- le corps thyroïde n'est pas palpable.

Par ailleurs :

- l'examen cardiaque est normal, la TA : 12/6
le pouls est à 104, en rapport avec une fièvre à 39°8, il reviendra à 80 avec la normalisation de la température.

- L'examen neurologique constate :
 - . des troubles de l'équilibre avec élargissement du polygone de sustentation.
 - . mais absence de signes cérébelleux.
- L'examen ORL élimine une lésion vestibulaire.
- Surtout domine une faiblesse musculaire très importante avec un signe du tabouret, la malade présente une difficulté considérable pour essayer de passer de la position allongée à la position assise.

Les muscles sont de consistance normale.

Le réflexe idiomusculaire est présent.

Les réflexes ostéo-tendineux paraissent diminués.

Mais absence de signes pyramidaux, et les sensibilités superficielle et profonde sont normales.

Les examens complémentaires montrent :

- une anémie normochrome normocytaire
 - . à 2,8 M de G.R. et un volume globulaire moyen de $87 \mu^3$
 - . avec 6.100 G.B. dont 57 % de PN et 38 % de lympho.
 - . les plaquettes sont à $260.000/\text{mm}^3$
 - . le fer sérique à 90 γ p.100
- une accélération importante de la vitesse de sédimentation à 121/135.
- glycémie 1,35 g/l et urée à 0,95 g/l sont augmentées.
- surtout l'hypothyroïdie est confirmée par :
 - une cholestérolémie à 3 g/l
 - un réflexogramme à 540 msec.
 - un P.B.I. à 1,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.
 - un taux de fixation thyroïdienne de :
 - 3 % à 2 h 30
 - 4 % à 6 h
 - 11 % à 24 h.
- l'épreuve de stimulation par la TSH n'a pas été pratiquée.

- La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est :
 - négative par la méthode de précipitation en gélose
 - mais positive à 1/640^e par hémagglutination passive.
- L'exploration surrénalienne montre :

Urines de	19 h à 10 h,	10 h à 22 h.
Vol. urinaire	700 cm ³	1060 cm ³
Créatinurie	0,25 g	0,43 g
17 CO	1 mg	1,5 mg
17 OH	0,5 mg	2 mg

donc des stéroïdes urinaires un peu bas.

- Mais le cortisol plasmatique présente un taux de base normal à :
12 µg/24 h, qui passe à 27 µg après synacthène ordinaire.
- La recherche d'anticorps antisurrénaux par immunofluorescence est négative.

D'autres examens sont encore demandés :

- clearance de la créatinine : 125 ml/mn
- calcium, sanguin : 92 mg/l; urinaire : 65 mg/l.
- phosphore, sanguin : 26 mg/l; urinaire : 250 mg/l.
- électrophorèse des protides :

Protides totaux : 69 g/l
Albumine : 50 %
Globulines α_1 : 8 %
 α_2 : 10 %
 β : 12 %
 γ : 20 %

- L'immunoélectrophorèse montre une augmentation modérée des IgA et des IgM, diminution modérée de l'albumine.

Le traitement par les extraits thyroïdiens est institué à partir du 21 mai à dose progressive sous surveillance électrocardiographique, en commençant par 1 cg/j.

- La disparition de l'onde T, puis le 3 juin la constatation d'une sous dénivellation de ST fait prescrire du propranolol, alors que la malade reçoit 3 cg d'extrait thyroïdien.

- Les troubles de la repolarisation disparaissent fin juin, la malade reçoit encore du propranolol jusqu'au premier juillet, alors qu'elle prend 4 cg d'extrait thyroïdien et que le réflexogramme est à 320 msec.

Mais parallèlement au problème de l'hypothyroïdie se sont posés ceux de l'anémie et de la faiblesse musculaire importante, alors que conjointement existait une vitesse de sédimentation très accélérée.

1 - L'anémie

- d'abord à 2,8 M.
- était à 3,4 M le 21/4/69 avec 9.900 G.B. dont 93 % de PN.
- le 19 mai à 3,1 M avec un volume globulaire moyen à $97 \mu^3$, avec une V.S. à 93/135.
- le 23 mai à 2,7 M avec un fer sérique à 80 γ %.
- le 24 mai, alors que l'opothérapie est instituée depuis 3 jours :

G.R. : 2.650.000

concentration globulaire en hémoglobine moyenne : 33 %

volume corpusculaire moyen : $90 \mu^3$

G.B. : 6.100 dont 58 % de Neutro et 33 % de Lympho.

Plaquettes 220.000/mm³

- Un myélogramme pratiqué le 23 mai montre :
 - une moëlle pauvre
 - la série rouge est peu active (13 %)
 - pas d'éléments anormaux
 - de rares mégacaryocytes.

- le tubage gastrique révèle une achylie histamino-résistante.
- la recherche d'anticorps anti-estomac par immunofluorescence est positive.

2 - Le problème musculaire

Devant l'extrême faiblesse musculaire, une recherche d'anticorps anti-muscle par immunofluorescence est demandée, elle revient positive le 12 juin.

Un examen électrique est alors pratiqué le 1 juillet :

Electrodiagnostic

à la stimulation galvanique :

- réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs au niveau du quadriceps gauche, du premier interosseux dorsal gauche, du deltoïde gauche et du pédieux gauche.
- réponses vives mais hyperexcitables au niveau du jambier antérieur droit et gauche.

Electromyogramme

Au niveau de tous les muscles explorés, le tracé est riche pour les efforts fournis par la malade, peu ample, présentant des potentiels polyphasiques.

En conclusion : existence de signes électriques d'atteinte musculaire diffuse de type myosite.

La vitesse de conduction : 51 mètres/sec.

Absence de signes électriques de bloc neuro-musculaire.

Devant les résultats de l'électromyogramme, une biopsie du quadriceps est pratiquée, le Docteur HAMMOUN constate des fibres musculaires normales, qui ne sont le siège d'aucune dégénérescence. Le mésenchyme interstitiel est indemne de tout infiltrat inflammatoire.

Les vaisseaux examinés sont d'aspect normal.

Après colorations spéciales, il ne trouve aucun infiltrat de type hypothyroïdien.

D'autres examens ont encore été demandés :

fibrinémie : 6,6 g/l

haptoglobine : 6,10 g/l (N : 0,5 à 1,5 g/l)

séromucoïde : 2,10 g/l (N : 0,25 à 0,75 g/l).

Rappelons les recherches immunologiques :

Anticorps antithyroïdiens	: (+) hémagglutination passive
anti-muscle	: (+) immunofluorescence
anti-estomac	: (+) "
anti-surrénaux	: (-) "
anti-thymus	: (-) "
anti-nucléaire	: (-) "
anti-globulinique	: (-)
Le test de Waaler-Rose	: (-)

Le 17/7/69 : la malade bien équilibrée avec 4 cg d'extraits thyroïdiens, quitte le service pour aller en maison de retraite.

Le 7/9/69 : Mme R... est hospitalisée en chirurgie pour occlusion intestinale.

Un hémogramme pratiqué la veille de l'intervention révèle la disparition de l'anémie sous opothérapie.

GR : 4.400.000

Volume globulaire moyen 93 μ^3

GB : 9.000

Intervention le 9 septembre :

Occlusion du grêle par brèche congénitale du mésentère. Résection de l'anse volvulée sur 20 cm.

L'intervention est bien supportée.

Le 25 septembre la malade réintègre le service pour rééquilibration de son opothérapie, qui avait été interrompue à la suite de l'hospitalisation en chirurgie.

TA : 11/6 - Pouls : 76.

Réflexogramme : 680 msec.

Cholestérol : 3 g/l.

ECG : ST négatif en DI, DII, DIII.

NG : 4.100.000 GR avec VS : 20/44

Traitement institué : extraits thyroïdiens : 2 cg/j.
propanolol : 1 c/j.

Le 12 octobre la malade est à 5 cg d'extrait thyroïdien, l'Avlocardyl est arrêté.

Le R.A. est à 440 msec.

Ce traitement est bien supporté. Les E.T. ne sont pas augmentés afin d'éviter la survenue de troubles cardio-vasculaires.

Le 18 décembre : la malade, revue en consultation, se plaint toujours de son asthénie persistante.

Elle ne pèse plus que 47 kg.

Sa T.A. est à 14/9

Le R.A. à 360 msec., l'ECG est normal.

On la passe à 10 cg d'E.T. pendant 3 mois.

Elle revient consulter le 19 mars :

son poids : 46 kg.

R.A. : 340 msec.

Mais pâleur de type anémique

dyspnée à la marche, même lente, sans douleur.

coeur régulier.

Sa réhospitalisation est alors décidée.

Nouvelle hospitalisation le 23 mars 1970

Le problème actuel est dominé par les syndromes hématologique et musculaire.

1 - Le syndrome musculaire

- L'électromyogramme pratiqué en juin révèle l'existence d'une myosite associée à la présence d'anticorps anti-muscle.
- L'opothérapie ayant fait disparaître l'infiltration sous-cutanée, une étude mieux approfondie de l'état musculaire peut être faite, on note :
 - . l'absence d'amélioration de l'état musculaire sous opothérapie thyroïdienne.
 - . l'existence d'une amyotrophie rhizomélique.
 - . la consistance musculaire n'est pas dure, le ballottement est normal.
 - . mais si le palper est indolore, il existe un syndrome douloureux spontané.
 - . on note l'absence de signes en faveur d'une myotonie ou d'une myasthénie.

On pourrait donc discuter :

- soit une forme atrophique de myopathie hypothyroïdienne
- soit une myosite.

On demande :

- une nouvelle biopsie musculaire
- un dosage de la créatine urinaire
- un dosage de la créatine phosphokinase.

2 - Le syndrome hématologique

Le problème est ici complètement transformé par rapport à juin, en effet l'hémogramme révèle :

une anémie à 2.200.000 avec anisocytose
l'hémoglobine à 53 %
le volume globulaire moyen à $105 \mu^3$

Par ailleurs existe :

une leucopénie à 3.900 G.B. avec neutropénie à 46 %
et une lymphocytose à 50 %.
une thrombopénie à 80.000/mm³
mais la sidérémie est à 130 γ %.

On pratique une transfusion le 27/3/70 de 500 cc, mal supportée.

La numération est de 2.150.000 GR le 28 mars
de 4.300.000 le 31 mars, date où l'on obtient
le résultat du myélogramme.

Le myélogramme à l'opposé de celui de juin est assez riche avec :

- augmentation nette des éléments de la lignée rouge : 32,5 % dont 18 % de mégalo blastes.
- quelques corps de Jolly
- un gigantisme cellulaire
- présence de mégacaryocytes.

Enfin la formule d'Arneth est fortement déviée à droite :

Nombre de lobes	1	2	3	4	5	6
Valeurs normales	5	35	41	17	2	0
La malade	0	1	19	35	26	19

A la suite de ces résultats, et pour connaître la part de l'hypothyroïdie dans cette anémie, on décide d'augmenter les doses d'extraits thyroïdiens de 10 à 15 puis à 20 cg/j. Or, si la numération était remontée à 4.300.000 le 31 mars, le 13 avril l'anémie montre sa constance :

2.900.000 G.R. avec VG : 1,20
volume globulaire moyen à 97 μ³
concentration corpusculaire moyenne : 38 %

Les G.B. à 7.000, mais avec :

- une neutropénie à 34 %
- une lymphocytose à 35 %
- une hypermonocytose à 25 %
- et 4 % de myélocytes neutrophiles
1 % de métamyélo neutro.

alors que le fer sérique tombe à 56γ%.

Le tubage gastrique constate toujours une achylie histamino-résistante.

Le transit gastro-duodénal est normal.

Le diagnostic d'anémie de Biermer semble évident malgré l'absence

- de test de Shilling
 - de la recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque
 - du test de FIGLU
 - de la gastroscopie
- qui n'ont pu être pratiqués.

Par ailleurs divers examens complémentaires ont été pratiqués :

- La VS à 80/120 est toujours très accélérée
- L'ionogramme sanguin est normal
- de même les tests hépatiques (cholestérol : 1,70 g/l et bilirubine total 8 mg/l)
- L'hyperglycémie provoquée montre une courbe diabétique.

Le bilan immunologique a été refait :

recherche d'anticorps anti-thymus est négative
ainsi que la recherche de cellules de Hargraves
Les tests de Waaler-Rose et au Latex sont négatifs, ainsi
que les tests de Coombs direct et indirect.

Conclusion :

Il s'agit d'une hypothyroïdie survenue chez une femme âgée, dont la symptomatologie clinique est très pauvre et peu spécifique, accompagnée d'un syndrome musculaire inhabituel et au cours de l'évolution de laquelle on a vu apparaître une anémie de Biermer malgré l'opothérapie substitutive.

II - LA THYROÏDE CHEZ LE SUJET AGE

La similitude des signes de l'hypothyroïdie, chez le sujet âgé, avec ceux d'une sénescence débutante, en rend difficile le diagnostic clinique, qui ne peut être que soupçonné dans la plupart des cas.

Aussi la nécessité d'une confirmation biologique nous a conduit à passer en revue les différents tests de la fonction thyroïdienne du 3ème âge, afin de mieux savoir les interpréter, et de choisir ceux qui, parmi les plus simples, permettent, avec le plus de certitude, d'affirmer ou d'infirmier le diagnostic.

A - EXPLORATIONS FONCTIONNELLES THYROIDIENNES

CHEZ LE SUJET AGE

Comme nous allons pouvoir le remarquer, les opinions sur le devenir de la fonction thyroïdienne au cours de la vieillesse sont assez divergentes.

1 - FIXATION DE L'IODE RADIO-ACTIF

Cette épreuve permet d'étudier avec précision la fonction thyroïdienne. Elle est simple, sans danger, ne demande pas la coopération du malade. Mais elle est réservée à des laboratoires spécialisés, et ne saurait être demandée systématiquement chez tout sujet âgé apathique ou frileux.

La captation de l'I, R, A. par une thyroïde âgée :

- si elle est assez souvent légèrement diminuée pour VIGNALOU, Mc GAVACK, LEDERER;
- PIETRA, qui étudie 121 sujets normaux de 62 à 99 ans, constate une captation thyroïdienne normale, et même un peu élevée pour les sujets les plus âgés;
- alors que SCAZZIGA observe une fixation thyroïdienne plus élevée chez le vieillard que chez le sujet jeune (Fig. 1).

Au total, pour la majorité des auteurs, elle est identique ou légèrement diminuée par rapport au sujet plus jeune, pour d'autres, elle est augmentée (SCAZZIGA).

2 - TEST DE STIMULATION PAR LA TSH

Mc GAVACK, après stimulation par la TSH, trouve une augmentation marquée chez 16 sujets âgés sur 20 :

en moyenne 8,1 % avant TSH
28,4 % après TSH

PIETRA constate une augmentation notable de la fixation thyroïdienne et de l'iodémie protéique après TSH chez 20 sujets âgés.

Mais LEDERER et BATAILLE qui font une étude comparée de la fonction thyroïdienne chez 20 sujets normaux de 20 à 40 ans et chez 17 vieillards indemnes d'affection thyroïdienne et âgés de 70 à 86 ans ~~montrent~~ que la réponse de la thyroïde à la thyroïdostimuline, appréciée par le taux de PBI_{127} , est inférieure chez le vieillard à ce qu'elle est chez l'adulte jeune. (fig. 2)

On constate d'après le tableau de la figure (2), que, chez le vieillard, le PBI augmente de 76 % après TSH, alors qu'il augmente de 117 % chez l'adulte jeune. Ce résultat impliquerait, pour LEDERER, une diminution de l'activité fonctionnelle de la thyroïde du vieillard.

3 - DOSAGE DE L'IODE PROTEIQUE PLASMATIQUE (PBI)

Ce test est, lui aussi, très fidèle; bien que les résultats soient variables avec les auteurs.

Avec la méthode de BARKER (Nt : 4 à 6 $\mu g/100$ ml) PIETRA obtient chez 69 sujets de plus de 65 ans une moyenne de 5,94 $\mu g/100$ ml.

Mc GAVACK chez 54 sujets entre 56 et 90 ans obtient aussi 5,94 $\mu g/100$ ml.

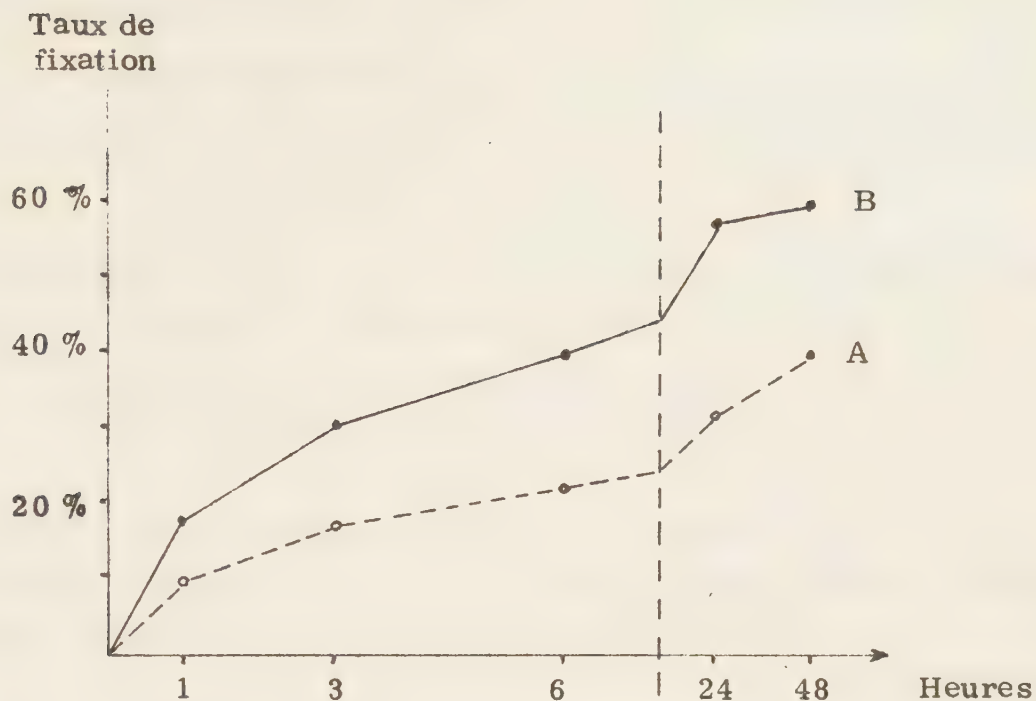


FIG. 1 : Fixation intra-thyroïdienne de l' I^{131} d'après SCAZZIGA.

A : Sujets jeunes (11 cas)

B : Sujets âgés de 65-89 ans (20 cas).

	PBI en $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$			$\Delta \%$
	Avant	Après	Augmentation	
Adultes jeunes	$5,58 \pm 0,13$	$12,09 \pm 1,34$	6,51	117
Vieillards	$5,59 \pm 0,28$	$9,85 \pm 1,04$	4,26	76

FIG. 2 : Stimulation par la TSH

Comparaison des résultats chez l'adulte jeune et le vieillard,
(d'après LEDERER et BATAILLE).

En employant la même méthode LEDERER et BATAILLE obtiennent :

chez 20 sujets de 20 à 40 ans : $5,58 \pm 0,13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$

chez 17 sujets de 70 à 86 ans : $5,59 \pm 0,28 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, donc
un taux identique à celui de l'adulte jeune (Fig. 2).

Alors que SCAZZIGA trouve des chiffres plus élevés chez le vieillard
que chez le sujet jeune, avec une moyenne de :

4,88 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ chez les sujets jeunes

6,33 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ chez les sujets âgés.

Mais ce test, comme les précédents, implique d'avoir recours à un
laboratoire spécialisé. Il ne lui sera donc fait appel que pour confirmer un
diagnostic que des examens plus simples auront avancé.

4 - LA CHOLESTEROLEMIE

Les taux du cholestérol et des béta-lipoprotéines paraissent s'élever,
chez l'homme et chez la femme, jusqu'à 60-69 ans, puis rester stable ou
tendre à décroître (BERTHAUX).

Chez les 69 sujets de plus de 65 ans, PIETRA trouve un taux moyen
de 1,81 g/l.

Aussi, toute hypercholestérolémie franche (supérieure à 3 g/l) gardera
toute sa valeur chez le sujet âgé.

5 - LE METABOLISME BASAL

La majorité des auteurs convient qu'il est abaissé chez le sujet âgé.

Au lieu des 39 cal/h/m² déterminées chez les adultes entre 20 et 40 ans,
BENEDICT trouve :

34 cal/h/m² entre 60-64 ans

33 cal/h/m² entre 85-89 ans.

BINET et BOURLIERE font une étude portant sur 23 hommes et 114 femmes de plus de 70 ans :

	AGE	N	M.B. (cal/h/m ²)
Femmes	70-79 ans	47	34,4 $\pm$ 4,5
	80-89	62	32,9 $\pm$ 3,9
	90-99	5	32,5 $\pm$ 4,5
Hommes	70-79 ans	12	34,9 $\pm$ 3,8
	80-89	11	30,8 $\pm$ 4,6

La diminution du métabolisme de base chez le sujet âgé peut s'interpréter :

- soit par un hypofonctionnement physiologique de la glande thyroïde,
- soit comme étant le reflet d'une diminution générale de la combustion chez le vieillard,
- ou encore être la conséquence de divers troubles métaboliques.

Mais ce test nécessite une coopération active du sujet, difficile à obtenir d'une personne âgée. En outre, toute atteinte fonctionnelle, cardiaque ou respiratoire, si fréquente pendant le 3ème âge, va fausser les résultats,

Aussi, devant les problèmes posés par son interprétation, et surtout les difficultés pratiques de cet examen, en particulier chez le sujet âgé, font qu'on lui préfère maintenant le réflexogramme achilléen, qui a pour avantage sa grande simplicité, et dont l'allongement, au-delà des maxima normaux, est quasi pathognomonique d'hypothyroïdie.

6 - LE REFLEXOGRAMME ACHILLEEN

Il a pour lui le mérite de sa simplicité. Seule l'aréflexie empêche sa mesure, mais elle n'est pas si fréquente.

La lenteur de la décontraction musculaire au cours du myxoedème fut décrite par ORD en 1884. Actuellement, on mesure le temps de demi-décontraction à l'aide d'instruments le plus souvent photo-électriques ("photomètre" de GILSON) et aussi électromagnétiques (le "kinémomètre" de LAWSON). Il faut préciser que les résultats obtenus avec le "kinémomètre" sont inférieurs de 60 à 100 msec à ceux enregistrés avec le "photomatographe" qui est le plus couramment employé en France.

a) Il existe un allongement progressif du réflexogramme achilléen avec l'âge.

1 - Résultats chez le sujet de moins de 60 ans.

- Dans la littérature, on trouve :

Selon DUC, les taux normaux sont :

Moyenne générale : 95 % des résultats entre 240 et 360.

de 13 à 25 ans	230 - 350 msec.
de 26 à 40 ans	240 - 360 msec.
de 41 à 55 ans	250 - 370 msec.
plus de 55 ans	260 - 380 msec.

Pour TUBIANA, le R.A. s'allonge en moyenne de 8 msec. tous les 10 ans chez l'adulte.

REINFRANK et Coll. qui testèrent 1.082 personnes, dont 400 sujets normaux de 3 à 76 ans, trouvent (Fig. 3) :

de 3 à 15 ans :	230 - 322 msec (moyenne 276 msec).
de 16 à 64 ans :	255 - 380 msec (moyenne 317 msec).

- Personnellement, dans le service du Docteur AUBERT, nous avons fait une étude du réflexogramme chez 204 sujets euthyroïdiens (Fig. 4).

Chez 110 témoins entre 16 et 64 ans nous avons trouvé une moyenne de 313 msec qui se rapproche de celle donnée par REINFRANK (Fig. 5).

FIG. 3 : Résultats de REINFRANK chez 400 sujets normaux
répartis en 3 catégories d'âge

Age	N sujets	Moyenne (msec)	Moyenne $\pm 2 \sigma$	Ecart observé
3-15	101	276	230-322	240-350
16-64	266	317	255-380	250-390
65-76	33	344	270-400	280-410
3-76	400	308	238-378	240-410

FIG. 4 : Répartition de nos 204 cas personnels

Témoins de 16 à 64 ans	:	110 sujets + 2 cas sans réflexes.
" 65 à 69 ans	:	17 sujets + 0
" 70 à 74 ans	:	16 sujets + 2
" 75 à 79 ans	:	12 sujets + 1
" 80 à 89 ans	:	7 sujets + 6
Diabétiques de 26 à 79 ans	:	8 sujets + 4
Ethyliques de 34 à 67 ans	:	14 sujets + 5

184 + 20 = 204 sujets

FIG. 5 : Comparaison de nos résultats et de ceux de REINFRANK
pour deux catégories d'âge que nous avons en commun

	Age	N Sujets	Moyenne	Moyenne $\pm 2 \sigma$	Ecart observé
REINFRANK	16-64	266	317	255-380	250-390
Hôp. Paul BROUSSE	16-64	110	313	-	250-400
REINFRANK	> 64	33	344	270-400	280-410
Hôp. Paul BROUSSE	> 64	52	343	275-410	260-400

2 - Résultats chez le sujet de plus de 60 ans :

- La littérature :

DUC trouve 260 à 380 msec pour les sujets de plus de 55 ans.

REINFRANK (Fig. 5), chez 33 sujets de 65 ans et plus, trouve :

270 à 400 msec avec une moyenne de 344 msec.

- Résultats personnels (fig. 5 - 6 et 7)

- Chez 52 sujets de 65 ans et plus, nous avons trouvé une moyenne de 343 msec (identique à celle de REINFRANK), avec un écart-type de 33, ce qui inclut 95 p.100 de nos sujets entre 275 et 410 msec.

- Par tranches de 5 ans, nous avons obtenu comme moyenne (fig. 6 et 7)

de 65 à 69 ans : 326 msec

de 70 à 74 ans : 344 msec

de 75 à 79 ans : 351 msec

de 80 à 89 ans : 364 msec

- Nous avons, par ailleurs, constaté la similitude de nos résultats avec ceux obtenus par REINFRANK, comme le montre le tableau de la figure 5. Enfin, sur l'histogramme de nos résultats, que représente la figure 6, nous remarquons que, d'après nos sujets de 65 ans et plus, la moyenne du R.A. s'allongerait de 13 msec environ par tranche de 5 ans.

b) Problèmes d'interprétation

1 - Suivant le sexe :

Comme l'a déjà constaté TUBIANA, REINFRANK trouve un réflexogramme moyen plus allongé chez la femme.

266 femmes ont une moyenne de 315 msec

134 hommes " " " 295 msec

400 témoins

308 msec

donc une différence de 7 % statistiquement significative.

FIG. 6 : Histogramme de nos moyennes obtenues pour chaque catégorie d'âge

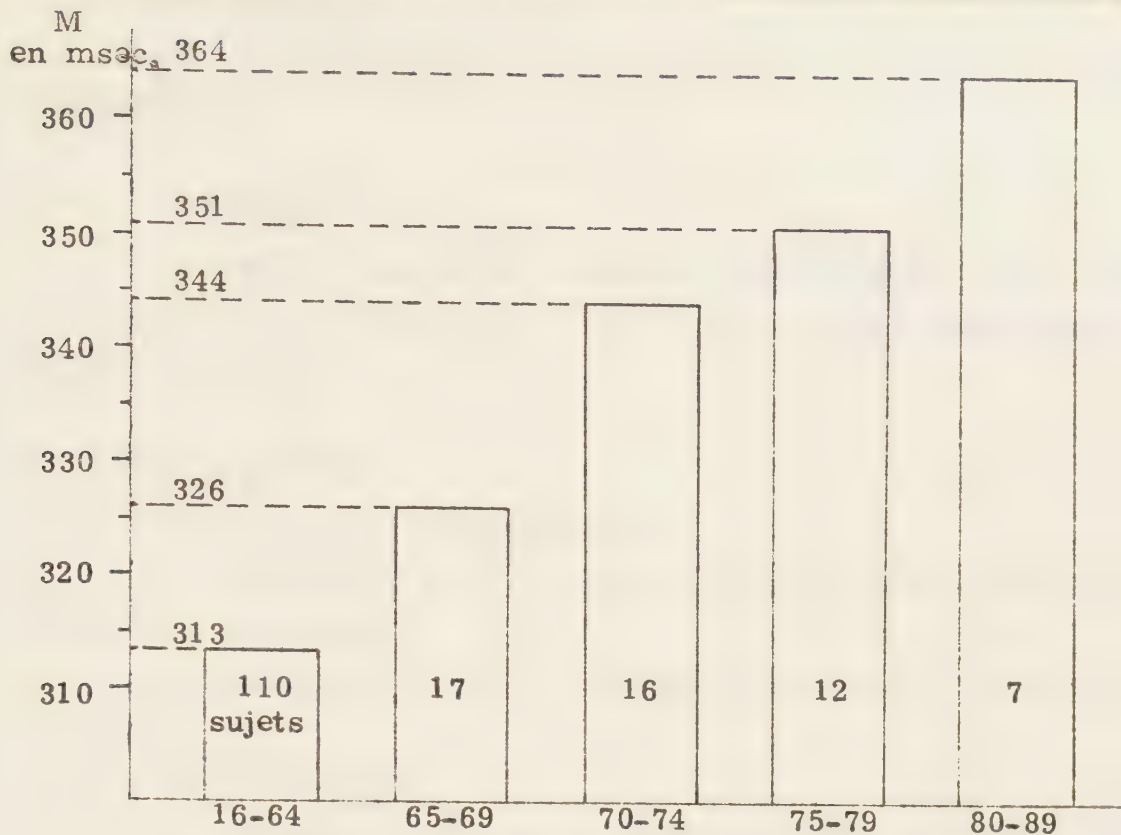


FIG. 7 : Tableau récapitulatif de tous nos résultats

Sujets	Age	n sujets	Moyenne (msec)	Moyenne $\pm 2\sigma$
Témoins	16-64	110	113	275-410
	65-69	17	326	
	70-74	16	344	
	75-79	12	351	
	80-89	7	364	
	65-89	52	343	
Diabétiques	26-79	8	360	
Ethylliques	34-67	14	334	
Témoins	30-69	99	319	

2 - L'exercice

raccourcit de 6,4 % le réflexogramme chez tous les sujets (REINFRANK).

3 - L'obésité

Les 127 obèses bien portants de REINFRANK ont un réflexogramme dans les limites de la normale. Mais d'autres auteurs constatent une légère augmentation de la moyenne.

4 - La diabète

Il allonge le réflexogramme.

REINFRANK chez 80 diabétiques trouve une moyenne de 349 msec; (témoins : 308 msec).

Nous-même, chez 8 diabétiques obtenons une moyenne de 360 msec.

5 - L'éthylisme

Nous avons remarqué un allongement significatif du réflexogramme achilléen chez nos éthyliques (fig. 7). En effet :

- chez 14 éthyliques de 34 à 67 ans, la moyenne est de 334 msec;
- alors que chez 99 témoins de 30 à 69 ans, elle est de 319 msec.

6 - L'aréflexie

- Sur les 1.082 personnes testées par REINFRANK, le R.A. fut absent dans 162 cas (15 %), dont 128 étaient des diabétiques, c'est-à-dire 78 % des cas d'aréflexie.

- Parmi nos 204 sujets, il y en eu 20 chez qui le réflexe ne pu être obtenu, soit 10 % des sujets.

Parmi ces 20 aréflexies :

4 sont diabétiques, soit 20 % des résultats nuls
et 33 % de nos 12 diabétiques.

5 sont éthyliques, soit 25 % des résultats nuls
et 26 % de nos 19 éthyliques.

6 ont 80 ans et plus.

7 - Les neuroleptiques

Signalons le travail de ROYER, DUC et coll. qui, étudiant l'influence des neuroleptiques sur le réflexogramme, constatèrent :

- son raccourcissement lors des traitements de moyenne ou longue durée;
- à l'inverse, son allongement en début de traitement, ou lors de la survenue d'un syndrome extra-pyramidal.

En conclusion, le réflexogramme achilléen, nécessitant un appareillage et une technique des plus simples, mais une étude statistique couplée avec les résultats cliniques, représente l'examen le plus pratique et le plus fidèle permettant d'avancer le diagnostic d'hypothyroïdie, ou de l'infirmier.

Enfin si l'évaluation de la fonction thyroïdienne du vieillard a fait l'objet d'assez nombreux travaux, leurs conclusions furent souvent contradictoires : les unes ont conclu à une diminution d'activité, d'autres au maintien d'une activité normale, certaines enfin à une activation de la fonction thyroïdienne.

Le plus grand nombre cependant penche pour l'existence d'une diminution générale des combustions chez le vieillard, dont la diminution du M.B. est le reflet.

Cependant l'activité thyroïdienne apparaîtrait presque toujours normale, bien que l'histologie montre que la glande tend à s'atrophier après 60 ans.

La fixation thyroïdienne appréciée par la scintigraphie est normale.

L'iodémie protidique est normale ou même élevée, KLEIN l'interprète comme permettant de lutter contre la diminution des oxydations cellulaires, alors que pour LEDERER le taux normal de PBI pourrait être dû à une diminution de la clearance rénale pour l'iode.

Quant à la sommation antéhypophysaire, si elle détermine une bonne réponse, pour PIETRA elle serait particulièrement intense, alors que pour LEDERER elle est un peu plus faible que chez l'adulte de 20 à 40 ans.

B - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'étude fonctionnelle de la thyroïde du sujet âgé nous a montré une légère diminution de la fonction thyroïdienne. Nous nous sommes demandés à quoi pouvait correspondre cet hypofonctionnement sur le plan anatomique.

1 - DONNEES DE LA LITTERATURE

Nous nous référerons surtout, pour l'étude de la thyroïde du vieillard, sur le travail effectué par CHOMETTE et coll. qui ont pratiqué l'examen nécropsique systématique de 500 corps thyroïdes dont 319 avaient plus de 70 ans, 66 % sont des femmes. 4 cas seulement de dysthyroïdie (3 myxoedèmes, 1 Basedow).

a) STRUCTURE DU CORPS THYROIDE SENESCENT

- Atrophie de la thyroïde avec l'âge.

Cette atrophie est généralement globale et régulière portant parfois sur un lobe, voire sur l'isthme (fig. 8).

LEVILLAIN, sur une étude de 233 sujets, trouve 23 glandes (10 %) pesant moins de 10 g, et 3 glandes pesant moins de 5 g.

Hormis cette réduction de volume, et en dehors des aspects réalisés par les adénomes et les thyroïdites, beaucoup de glandes ne présentent par ailleurs que de minimes modifications macroscopiques.

CHOMETTE et coll. ont tenté de définir la sénescence du corps thyroïde par 4 types d'altérations morphologiques; tout en précisant qu'elles ne sont ni tout à fait constantes, ni vraiment pathognomoniques. Ce sont :

1 - La sclérose involutive

signe le plus constant et le plus précoce, son intensité croît en fonction du degré d'atrophie de la glande. Elle présente deux variétés topographiques :

- a - sclérose périphérique, assez banale pouvant débiter à 40 ans;
- b - sclérose intra-parenchymateuse, plus spécifique, le plus souvent simple épaissement des cloisons interlobulaires, plus rarement pénètre les lobules qui sont alors le siège d'une involution intense.

2 - La régression lobulaire

Les auteurs constatent une diminution progressive, voire une disparition quasi complète des lobules glandulaires. Il ne subsiste alors que quelques groupes de microvésicules ou de gros kystes colloïdes.

3 - Les anomalies intra-lobulaires

Il se constitue avec l'âge une disproportion flagrante des lobules :

- raréfaction des lobules de taille moyenne (120-230 μ) au profit de follicules de dimensions extrêmes.
 - . les uns, peu nombreux, très volumineux (300-400 μ) renferment une colloïde dense (vésicules de "colloïdostase")
 - . la majorité sont des microvésicules (20-80 μ) le plus souvent pauvres en colloïde.

4 - Les modifications vasculaires

Elles furent étudiées par angiographie post mortem; le réseau artériel est apparu largement perméable. CHOMETTE et coll. constatèrent la raréfaction des vaisseaux au contact des follicules volumineux, et une densité plus grande de capillaires dans les zones micro-vésiculaires.

LEVILLAIN pratiquant des injections vasculaires, met en évidence d'importantes lésions d'artériosclérose.

b) LES ADENOMES

Ils constituent pour beaucoup d'auteurs l'une des caractéristiques essentielles de la thyroïde sénile.

Ce sont rarement de véritable goitre nodulaire déformant la glande. La plupart, mêmes multiples, n'excèdent pas 1 cm de diamètre et ne sont retrouvés qu'à la coupe.

Ils ont été découverts macroscopiquement dans 10 % des cas.

On en décèle microscopiquement dans 50 % des cas.

Leur fréquence augmente avec l'âge, une nette recrudescence est constatée après 90 ans (fig. 9).

Ils présentent deux types histologiques :

- les adénomes colloïdes, cernés d'une coque scléreuse fine, composés de grosses vésicules à colloïde épaisse.
- les adénomes microvésiculaires moins souvent.

c) LES THYROIDITES

Très grande prédominance féminine.

Leur fréquence croît avec l'âge, pour toucher 25 % des sujets après 90 ans.

Ne déterminant le plus souvent que des déformations mineures de la glande, elles sont de diagnostic essentiellement histologique. Parfois leur diffusion détermine une atrophie importante de la glande, qui peut être réduite à une languette fibreuse de 5 - 6 g.

L'histologie retrouve étroitement intriqués à une sclérose extensive, des infiltrats inflammatoires lympho-plasmocytaires et une métamorphose oncocytaire des bordures épithéliales.

FIG. 8 : Variations du poids du corps thyroïde en fonction de l'âge
(d'après CHOMETTE)

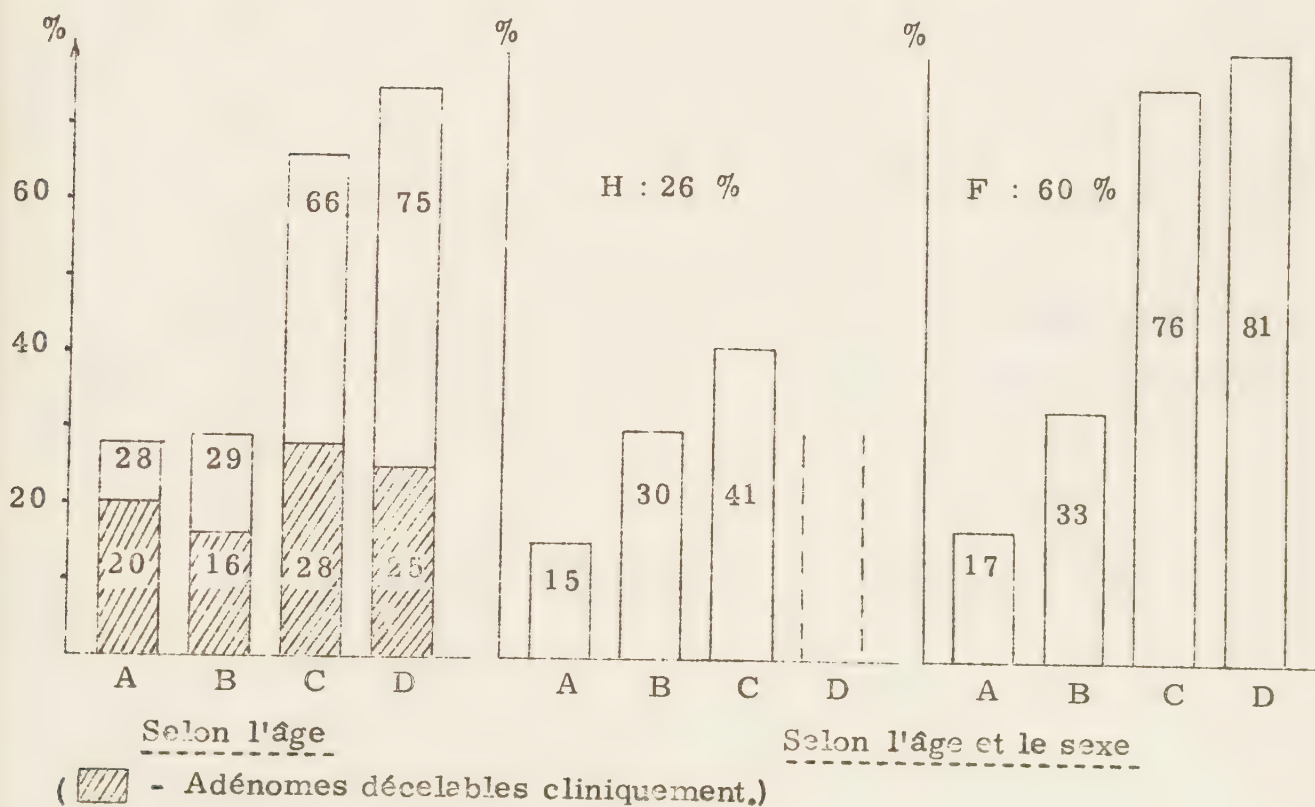
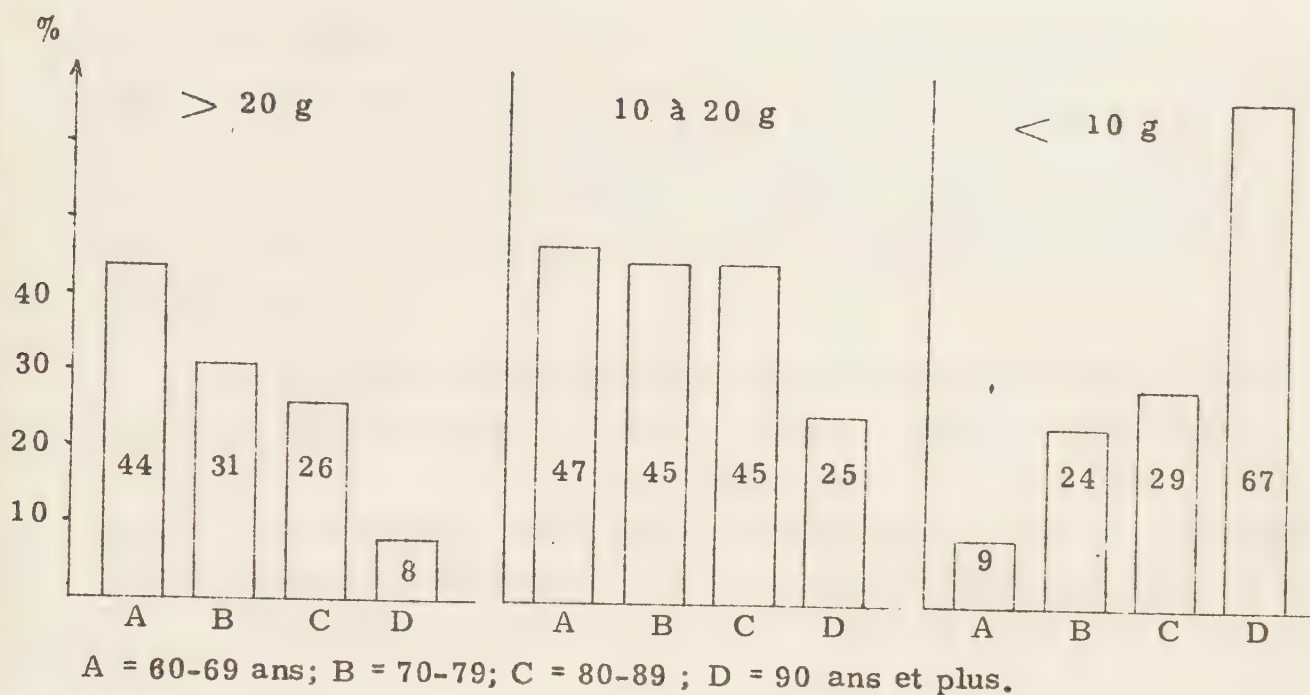
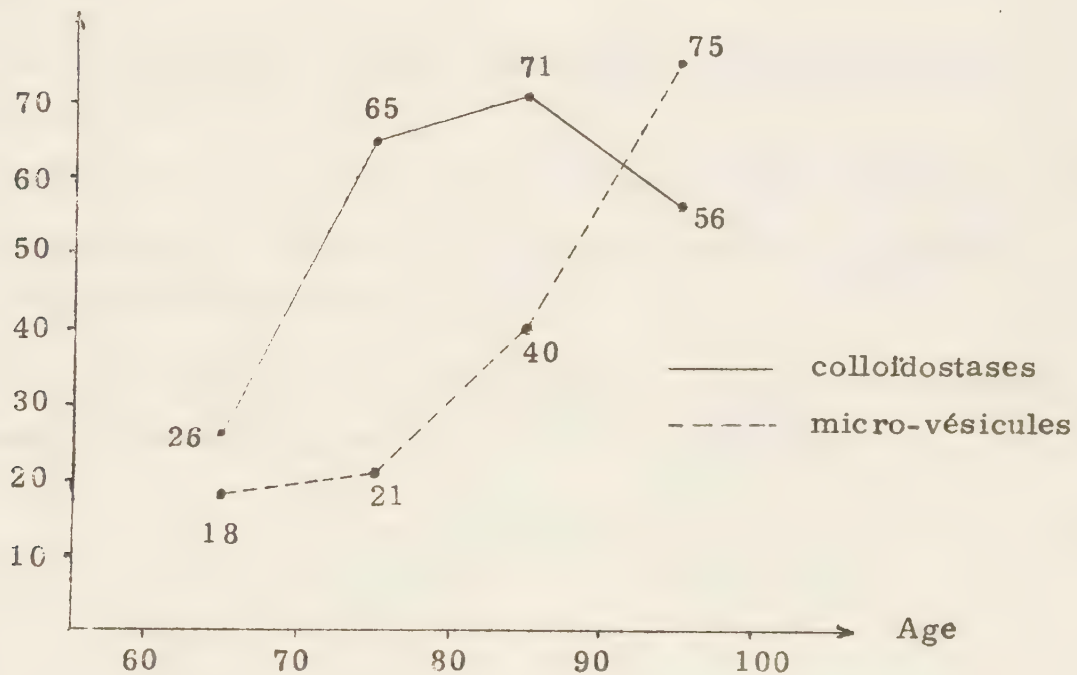


FIG. 9 : Fréquence des adénomes (d'après CHOMETTE)

Pour CHOMETTE et coll., il existe une asynergie à la fois morphologique et fonctionnelle du follicule thyroïdien. Celle-ci serait la conséquence, au cours de la sénescence, d'une mise au repos initiale de la glande (apparition de macrofollicules et d'adénomes colloïdes) à laquelle succéderait une hyperactivité réactionnelle objectivée par la prolifération des micro-vésicules (fig. 10).

Cette conclusion de CHOMETTE pose encore le problème de l'état fonctionnel de la thyroïde sénescence, sur lequel divergent tant d'auteurs.

FIG. 10 : Pourcentage, selon l'âge, des grandes vésicules de colloïdostases et des micro-vésicules actives (d'après CHOMETTE et coll.).



2 - RESULTATS PERSONNELS

Il s'agit de 29 sujets âgés, décédés dans le service, ou dans les pavillons des chroniques, et vérifiés systématiquement par un élève de CHOMETTE, le Docteur HAMMCU.

Nous en dressons les résultats dans le tableau de la figure 11, en précisant en particulier les diagnostics posés avant le décès et, si possible, la cause du décès.

Nos résultats sont en rapport avec ceux précisés par CHOMETTE. En particulier, parmi ces 29 observations, nous constatons 4 cas avec signes de thyroïdite lymphocytaire, et 7 cas présentant un goitre ou un adénome colloïde, enfin que ces 11 observations concernent toutes des femmes.

La littérature nous apprend, par ailleurs, que des auto-anticorps sont retrouvés dans :

- 100 % des cas de thyroïdite lymphocytaire (99,7 % pour DONIACH)
- et dans 34,4 % des cas, en moyenne, au cours des goitres colloïdes et nodulaires (fig. 16).

Au total, l'étude anatomo-pathologique montre que chez une population quelconque de sujets âgés, on trouve 20 % de thyroïdites.

FIG.11 : Tableau récapitulatif de nos 29 observations d'autopsie

Obs.	Age	Sexe	Diagnostic	Poids	THYROÏDE	
					Macroscopie	Histologie
1	76	F	Acct. Vasc. céréb.	30 g	Normale	-micro et macrovésiculaire peu active -quelques lobulations scléreuses
2	74	F	Hémorr. ulcère gast.		Scléro-colloïde, pt nodu le blanc d'un cm de dia- mètre	-petit adénome thyroïdien gauche
3	68	H	Ethylisme	30 g	Normale	-micro et macrovésiculaire -bordure épith. claires (stress terminal)
4	65	F	Médianécrose	25 g		-micro et macrovésiculaire avec abondante lobulations scléreuses -foyers de thyroïdite lympho (degré 2)
5	62	F	Athérome vasculaire nodule thyro- ïdien hyper- fixiant RA : 260 msec		Vol ^x adéno- me colloïde G avec zone nécroto- hémorragi- ques. Lobe D normal	-Adénome polymorphe, dans l'ensemble colloïde peu actif, du lobe G -bien encapsulé -remaniements oedémateux hémorragique et scléro- hyalin, qq calcifications -le reste du parenchyme micro- macrovésiculaire - qq infiltrats lymphoïdes en bordure -calcifications pariétales vasculaires.
6	78	F	Acct. Vasc. Céréb.	28 g	Normal	-Thyroïdite lymphocytaire (degré 2)
7	76	F	Cancer I des voies biliai- res. Cancer II du foie.	25 g		-Thyroïdite lymphocytaire périphérique
8	78	F	Acct. Vasc. Céréb.	24 g		-Scléro-colloïde peu active
9	73	H	Coma avec Hypertonie pyramidale	25 g		-Micro et macro vésicules avec bordures claires (stress terminal)

Obs.	Age	Sexe	Diagnostic	Poids	Macroscopie	Histologie
10	89	F	Embolie pulm. Tuberculose pulm.	20 g	Scléro- atrophique	-micro et macro vésicules peu actives -lobulations scléreuses
11	81	F	Hémorr. digest.		Scléro- atrophique	-qq zones colloïdes
12	67	F	LLC		Scléreuse	-micro vésiculaire peu colloïde
13	84	F	Acct. Vasc. Céréb.	20 g	Scléro- atrophique	-Colloïde peu active
14	78	H	Acct. Vasc. Céréb.	45 g		-micro et surtout macro- vésiculaire -Scléreuse colloïde
15	62	H	K tête pan- créas avec métastases	35 g		-remaniement colloïde nodulaire -parenchyme macrovésiculaire peu actif.
16	79	H	Epith. indiff. du corps du pancréas avec métas- tases	35 g		-Colloïde peu active -Petit noyau métastatique indifférencié
17	80	F	Hématémèse Embolie pulm. massi- ve	25 g		-Colloïde, peu active
18	70	F	Calculo cancer vésiculaire	25 g		-plusieurs structures micro- adénomateuses -colloïdes avec remaniements scléro-hyalins centraux
19	80	F	Insuf. cardia- que	60 g		-goitre colloïde multinodulaire diffus
20	68	H	Acct. Vasc. Céréb.	Nal.		-Sclérose interstitielle impor- tante peu colloïde -prédominance de microvési- cules.
21	67	H	Acct. Vasc. Céréb.	Vol. ↗	Surface poly- lobée évoque adénome d'aspect col- loïde	-micro et macrovésiculaire- colloïde

Obs.	Age	Sexe	Diagnostic	Poids	Macroscopie	Histologie
22	76	F	Embolie	Nal.		-micro et macro-vésiculaire -discrète sclérose interstitielle, peu colloïde
23	70	H	Acct. Vasc. Céréb.	Nal.		-micro macro vésiculaire importante -sclérose interstitielle
24	70	H	Oedème pulm.	Nal.		-micro macro vésiculaire colloïde
25	78	F	Hématémèse Cirrhose			-Sclérose interstitielle im- portante -microvésicule prédominante -colloïde peu abondante
26	73	F	Lithiase choléd. angio- cholite	50 g	Congestif, colloïde sans remaniements oedémateux	-micro adénome diffus (petit remaniements adénomateux diffus et adénome micro- folliculaire microscopique)
27	71	H	Infarctus myoc.		Nodules isthmiques	-Adénome thyroïdien
28	72	F	Collapsus CV	Nal.		?
29	79	H	Ethylisme Tumeurs gastrique et hépatique	110 g	Goitre dense diffus	

III - L'HYPOTHYROÏDIE DU SUJET AGE

Après 60 ans, une hypothyroïdie peut facilement être méconnue, parce que ses symptômes risquent d'être attribués à la sénescence.

En effet l'interrogatoire des sujets de plus de 60 ans reconnaît le plus souvent l'existence de manifestations compatibles avec le diagnostic d'hypothyroïdie : prise de poids, constipation, chute de cheveux, frilosité, marche difficile, douleurs vagues au niveau des membres, déficit intellectuel.

Or, si le diagnostic entre hypothyroïdie et sénescence physiologique est souvent difficile, il est cependant important, le pronostic d'un vieillard myxoedémateux étant compromis en particulier par les accidents infectieux, cardio-vasculaires, et le coma terminal.

FREQUENCE

La difficulté du diagnostic clinique est peut être cause en partie de la relative rareté de l'hypothyroïdie du 3ème âge :

Ainsi VIGNALOU, parmi 6.300 sujets du sexe féminin, âgés entre 62 et 82 ans, ne retrouve que 21 hypothyroïdies, soit 0,33 % des cas.

Mc GAVACK et SEEGER, 2 cas sur 501 sujets de plus de 60 ans, c'est-à-dire 0,40 %.

LLOYD, 58 cas, dont 9 hommes, sur 3.417 sujets, soit 1,7 %.

A - ASPECT CLINIQUE

1 - Dans les cas habituels, le tableau ne diffère pas de celui du sujet plus jeune. Le diagnostic cependant est souvent difficile, la sénescence, comme nous l'avons déjà dit, pouvant à elle seule réaliser l'habitus évoquant le ralentissement des fonctions thyroïdiennes.

Par ailleurs, l'hypothyroïdie du sujet âgé, peut ne s'accompagner d'aucune infiltration cutanée, la peau est alors finement ridée, mais sèche, mince, translucide, froide;

A l'opposé existe une infiltration des muqueuses pouvant expliquer l'hypoacousie et les modifications de la voix;

Au niveau des phanères, on constate une chute des poils et une fragilité unguéale;

On peut noter encore l'existence de larmoiement, de rhinorrhée;

Tous ces signes, peuvent se voir aussi bien lors de la sénescence que dans l'insuffisance thyroïdienne, de même que la torpeur, l'engourdissement, la constipation, la fatigue, la difficulté à la marche, les troubles de la mémoire et de l'idéation.

2 - Mais certains signes sont donnés comme plus caractéristiques de l'hypothyroïdie, ainsi la fatigue et la sensibilité au froid.

Cependant leur valeur a pu être contestée, ainsi :

ALBEAUX-FERNET note l'absence d'hypothermie dans ses 8 observations.

VIGNALOU ne constate pas de sémiologie particulière parmi ses 21 cas, seulement 11 fois existait un tableau assez évocateur d'insuffisance thyroïdienne.

Alors que LLOYD et d'autres auteurs insistent sur la valeur de la modification de la voix.

Déjà en 1937, MEANS précisait que "les modifications de la voix et les particularités de l'élocution forment une combinaison presque pathognomonique du myxoedème".

LLOYD précise que les modifications de la voix furent le seul signe marquant dans 5 des 22 observations qu'il collige.

VIGNALOU constate dans 8 de ses 21 observations une voix rauque, voilée et une lenteur d'élocution.

Les modifications de la voix seraient de deux sortes :

- tonalité : le ton est bas, le parler nasal, la voix âpre, dure, rauque.
- difficulté d'élocution : difficulté d'articulation, élocution lente en rapport avec la bradypsychie, l'hypothyroïdien achoppe sur certains mots, impossibilité de chanter.

3 - Nous avons recherché, chez nos 9 hypothyroïdiens âgés de plus de 60 ans, les signes considérés comme les plus caractéristiques, et consigné nos résultats dans un tableau :

<u>Obs.</u>	<u>Asthénie</u>	<u>Frilosité</u>	<u>Modifications de la voix</u>
1	++	+++	rauque
2	+++	++	rauque
3	++	++	rauque
4	++	++	lente, monotone
5	++	++	absence
6	++	++	absence
7	++	absence	rauque, sourde
8	++	++	rauque
9	+++	++	rauque

On remarque : la constance de l'asthénie, parfois très importante, la fréquence de la frilosité 8 fois sur 9 et des modifications de la voix 7 fois sur 9.

4 - Enfin, il convient d'insister sur la recherche des signes cardio-vasculaires, coronariens en particulier, devant toute hypothyroïdie :

VIGNALOU parmi ses 21 sujets note :

- 1 cas d'HTA
- 6 cas d'angor
- 4 cas d'antécédents d'infarctus
- 5 cas avec signes électriques d'atteinte coronarienne
- 1 cas pouls lent.

HERSCHBERG insiste sur la fréquence de la bradycardie et de l'hypertension diastolique.

STEINBERG a pratiqué l'autopsie de 38 femmes hypothyroïdiennes et a établi une classification de l'intensité des lésions coronariennes en cotant le rétrécissement des artères coronaires :

Par rapport à un groupe témoin de 38 femmes, il constate :

- témoins hypertendus 23, contre 27 chez les myxoedémateuses.
- le calibre des coronaires est nettement réduit dans le groupe des hypothyroïdies (2/3 de la lumière contre 1/3 chez les témoins).
- cette différence est essentiellement due à la sévérité de l'atteinte coronarienne chez les myxoedémateuses hypertendues, alors que les myxoedémateuses normotendues ne présentent pas plus de lésions coronariennes que les témoins.
- 15 hypothyroïdiennes étaient atteintes d'infarctus contre 7 chez les témoins.
- la plupart des infarctus survenant chez des sujets hypertendus.

La corrélation entre athérosclérose et hypertension est encore faite par BECK qui trouve une athérosclérose plus étendue dans un groupe de sujets âgés hypertendus, caractérisés par une pression diastolique égale ou supérieure à 11 cm Hg, que dans un groupe témoin.

5 - En conclusion, on comprend que le diagnostic soit souvent difficile et que l'insuffisance thyroïdienne puisse être méconnue.

Ainsi parmi les 58 cas de LLOYD,

33 étaient très évocateurs

18 avaient une clinique peu ou pas évocatrice

7 ne présentaient aucun élément permettant de penser au diagnostic en l'absence des examens complémentaires, et l'hypothyroïdie n'avait été soupçonnée avant l'hospitalisation que pour 10 p. cent des 58 cas.

La difficulté provient de la lenteur d'installation des signes, et de leur manque de spécificité.

C'est dire, chez le sujet âgé en particulier, l'intérêt des investigations biologiques.

B - LES SIGNES BIOLOGIQUES

1 - Fixation de l'I. R. A.

a) Dans la littérature :

Sur ses 21 observations d'hypothyroïdie, VIGNALOU ne pratique qu'une seule mesure de captation thyroïdienne : 7 et 19 % qui ne s'élève que très modérément après TSH (10 et 23 %).

Sur ses 58 hypothyroïdies, LLOYD pratique 41 mesures dont 31 sont inférieures à 20 %.

Alors qu'ALBEAUX-FERNET, sur ses 8 cas, mesure 2 fixations, l'une est nulle, la seconde est à 4 % à 2 h 1/2.

b) Cas personnels :

Sur nos neuf observations, nous avons relevé les résultats de 7 fixations :

	Fixations de l'I. R. A.		
	2 h 1/2	6 h	24 h
Obs. 1	2 ‰	2 ‰	2 ‰
2	3 ‰	4 ‰	11 ‰
3		9 ‰	15 ‰
5	6 ‰	6 ‰	5 ‰
6		5 ‰	5 ‰
8		2 ‰	2 ‰
9		2 ‰	1 ‰

Les résultats obtenus lors de l'hypothyroïdie périphérique du sujet âgé sont donc identiques à ceux retrouvés chez un sujet plus jeune.

2 - Dosage du P. B. I.

On fait ici la même constatation que pour le test précédent.
En effet, parmi nos 9 hypothyroïdies, le PBI a été dosé dans 6 cas :

- dans 5 cas, il est nettement abaissé,
respectivement : 1 - 1 - 1 - 1,4 et 1,5 µg/100 ml.
- le 6ème est à 4 µg/100 ml, mais ce résultat est suspect
du fait d'une saturation iodée de l'organisme.

3 - Le métabolisme basal

Il n'est plus pratiqué dans le service; les problèmes posés par son interprétation, et surtout les difficultés pour le pratiquer, en particulier chez le sujet âgé, font qu'on lui préfère maintenant le réflexogramme achilléen.

4 - La cholestérolémie

Dans ses 21 cas d'hypothyroïdie, VIGNALOU le trouve 14 fois supérieur à 3 g/l.

Parmi les 8 hypothyroïdies d'ALBEAUX-FERNET :

- deux ont un cholestérol augmenté à 4 g et 4,10 g.
- un à 2,95 g.
- pour les 5 autres le taux est normal voire abaissé.

Dans nos 9 observations nous avons constaté :

- 4 cas supérieurs à 3 g (3,40 - 4 - 4,10 - 4,40)
- 4 cas entre 2,20 g et 2,65 g.

Ainsi, l'hypercholestérolémie n'est pas constante dans l'hypothyroïdie. Il faut exiger un taux supérieur à 3 g/l pour lui attribuer une certaine valeur diagnostique.

5 - Le réflexogramme achilléen

a) Dans son travail sur le réflexogramme, REINFRANK constate que ses 64 malades, non diabétiques, ayant une hypothyroïdie cliniquement évidente, ont tous un R.A. au-delà de la normale, les valeurs observées s'échelonnant entre 400 et 680 msec, avec une moyenne de 470 msec.

b) En nous reportant à nos 9 sujets âgés hypothyroïdiens, nous constatons :

- 2 étaient déjà sous traitement;
- 5 avaient un R.A. nettement dans la zone d'hypothyroïdie, respectivement : 400, 440, 440, 480 et 540 msec.
- 2 ont un R.A. à 360 msec, à noter que l'une de ces 2 observations présentait, 8 mois auparavant, une hyperthyroïdie qui fut traitée par une dose unique d'I. R. A.

c) Validité du test pour le diagnostic d'hypothyroïdie

REINFRANK étudie la sensibilité du réflexogramme par rapport à la fonction thyroïdienne (fig. 12).

On constate d'après ce tableau que tous ses hypothyroïdiens ont un réflexogramme supérieur aux limites normales.

Il recherche ensuite la spécificité du test par rapport à l'état thyroïdien (fig. 13) : 25 euthyroïdiens sur 619 ont un réflexogramme supérieur à la normale, c'est-à-dire dans la zone d'hypothyroïdie, soit 28 % d'erreur.

Mais ces 28 % reflètent l'inclusion de sujets présentant un diabète, et les femmes dans la période immédiate du post-partum.

En conclusion, le réflexogramme achilléen présente deux avantages considérables :

d'une part, l'extrême simplicité de sa technique;

d'autre part sa fidélité, la très grande majorité des hypothyroïdiens ayant un réflexogramme supérieur aux valeurs normales.

En sachant que certains sujets euthyroïdiens peuvent avoir un test allongé (diabétiques, éthyliques en particulier) nous pouvons considérer que, compte tenu du contexte clinique, ce test est celui qu'il faut demander en premier lieu pour poser ou infirmer le diagnostic d'hypothyroïdie.

Le PBI et la fixation d'IRA viendront ensuite confirmer l'hypothyroïdisme.

Qu'enfin il représente l'examen le plus pratique pour suivre l'évolution de l'affection sous opothérapie.

FIG.12 : Sensibilité du R.A. par rapport à la fonction thyroïdienne
chez l'adulte. (REINFRANK)

Sujets	n	Limites normales 255-380	Zone d'hypo- thyroïdie >380 msec.	Zone d'hyper- thyroïdie < 255 msec.	Taux d'erreur
Euthyroï- diens	504	497	5	2	1,4
Hypothy- roïdiens	64	0	64	0	0
Hyperthy- roïdiens	70	4	0	66	5,7

FIG.13 : Spécificité du R.A. par rapport à l'état thyroïdien
chez l'adulte. (REINFRANK)

R.A.	n	Euthy- roïdies	Hypothy- roïdies	Hyperthy- roïdies	% d'erreur
Limites normales 255-380 msec.	592	588	0	4	0,7
Zone hypo. >380 msec.	89	25	64	0	28
Zone hyper. <255 msec.	72	6	0	66	8

C - LES ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS

Les anticorps antithyroïdiens furent mis en évidence pour la première fois dans la thyroïdite de Hashimoto par ROITT en 1956, la même année WITEBSKY et ROSE reproduisaient une thyroïdite expérimentale chez l'animal.

1 - On connaît actuellement trois composants de la glande thyroïde pouvant exercer le rôle d'antigène :

- La thyroglobuline, qui représente environ 75 % des protéines du colloïde, contient presque tout l'iode de la glande.

- L'antigène microsomial, contenu dans le cytoplasme des cellules épithéliales, identifié comme une protéine insoluble intimement liée aux vésicules microsomiales de l'ergastoplasme et paraissant indépendant des ribosomes.

- Le second antigène du colloïde ($C A_2$) est une globuline en petite quantité, dépourvue d'iode, et indépendante de la thyroglobuline.

Chacun de ces antigènes peut provoquer la formation d'anticorps circulants.

2 - Recherche des anticorps antithyroïdiens

4 variétés peuvent être mises en évidence:

- L'anticorps anti-thyroglobuline par les réactions :

- de précipitation en gélose
 - d'hémagglutination passive
 - d'immunofluorescence indirecte.

- L'anticorps anti-microsomial par les réactions :

- de fixation du complément
 - d'immunofluorescence indirecte.

- L'anticorps actif contre le CA₂ par la réaction :
d'immunofluorescence indirecte.
- L'anticorps cytotoxique, actif sur des cellules thyroïdiennes, en culture.

Bien que le test le plus sensible est la recherche par immunofluorescence, en routine, deux méthodes sont employées :

- la précipitation sur gélose peu sensible
 - surtout l'hémagglutination passive beaucoup plus sensible,
- mais elles ne révèlent que l'anticorps anti-thyroglobuline.

3 - D'autres méthodes, depuis, ont été étudiées :

a) BACH rend compte d'un test qui se révélerait aussi sensible que celui par immunofluorescence indirecte :

La technique de l'immuno-cyto-adhérence consiste à mettre en contact des cellules lymphoïdes d'un sujet avec l'antigène vis-à-vis duquel il sécrète des anticorps. Il se constitue des images en rosettes dues à l'agglutination de l'antigène par les cellules sécrétrices d'anticorps.

Les rosettes antithyroglobuline ayant été obtenues en mettant en présence les lymphocytes de sujets atteints d'affections thyroïdiennes et des hématies recouvertes de thyroglobuline.

b) De leur côté, MOULIAS, BERTHAUX et coll. ont étudié le test de transformation blastique des lymphocytes en présence d'antigènes thyroïdiens. Ils concluent :

- à l'absence de parallélisme avec le taux des anticorps sériques;
- à la constante négativité du test chez les sujets normaux, ou ne présentant aucune affection immunitaire;
- à la constante positivité du test dans les thyroïdites, mais il peut l'être parfois aussi au cours d'affections immunitaires non thyroïdiennes.

- Ils ont constaté qu'il fut positif 5 fois sur 7 cas de myxoedème, mais fait à noter, les deux cas négatifs étaient de grands vieillards.
- Enfin que ce test fut positif une fois sur 3 cas d'hyperthyroïdies, ce qui est insuffisant pour juger.

Au total, ces auteurs considèrent que ce test serait plus intéressant que la recherche des auto-anticorps.

4 - Recherche des auto-anticorps dans l'hypothyroïdie :

Nous avons relevé dans la littérature les résultats suivants (fig. 14).

ROITT et DONIACH (1958).....	66 p 100 (Hémaggl. passive)
" " (1963).....	93,4 p 100 (Immunofluorescence)
GOUDIE	16 p 100
SKANSE, NILSON	77 p 100
DECOURT	83 p 100
REINLEIN et BERASTEGUI	92 p 100

FIG.14 : Pourcentage des cas de myxoedème où les anticorps antithyroïdiens furent mis en évidence.

D - ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

Il existe un certain nombre d'observations d'autopsie d'insuffisance thyroïdienne chez le sujet âgé.

LLOYD sur 14 décès pratique 13 autopsies.

Dans 8 cas il ne retrouve aucun tissu thyroïdien .

Pour les 5 autres cas :

- 2 fois, le corps thyroïde, très petit, est remplacé par du tissu fibro-graisseux;
- 1 fois un reliquat thyroïdien avec une fibrose importante;
- 1 fois des modifications type Hashimoto sur un très petit corps thyroïde;
- 1 fois un corps thyroïde très petit avec fibrose très marquée et une infiltration de petites cellules rondes.

DOUGLAS et JACOBSON sur 10 cas d'autopsie :

- deux ont été thyroïdectomisés
- un est un hypopituitarisme;

dans les 7 derniers, où il s'agissait d'un myxoedème primaire, il existe :

- . une atrophie thyroïdienne importante (5 à 30 g)
- . une altération soit inflammatoire, soit dégénérative
- . dans tous les cas existent un important degré d'artériosclérose coronaire et une hypertrophie cardiaque.

GARCIN (1935) fait vérifier un sujet décédé de tuberculose pulmonaire, qui présentait une hypertrophie musculaire concomittante d'un myxoedème. L'étude de sa thyroïde la révèle méconnaissable du fait d'une atrophie scléreuse extrême.

En conclusion, on remarque l'importance de la scléro-atrophie de la thyroïde et des lésions de thyroïdite chez l'hypothyroïdien autopsié.

Au terme de ce chapitre clinique et biologique, nous pouvons conclure que l'hypothyroïdie du sujet âgé ne présente pas de différence notable avec celle de l'adulte.

En effet, cliniquement les signes sont les mêmes, le problème d'ailleurs difficile étant, au 3ème âge, de faire le diagnostic entre hypothyroïdie et sénescence débutante.

Il faudra donc savoir penser à la possibilité d'une hypothyréose et demander des examens simples, comme le réflexogramme achilléen, pour éliminer ou poser un tel diagnostic que confirmeront des signes biologiques identiques à ceux de l'adulte.

Mais la mise en évidence d'auto-anticorps pose un problème étio-pathogénique particulier qui va maintenant faire l'objet de notre étude.

IV - PROBLEMES ETIO-PATHOGENIQUES

"L'hypothyroïdie primaire survient essentiellement chez la femme dont l'âge est compris entre 40 et 60 ans. La cause du désordre en est inconnu. La présence d'auto-anticorps anti-thyroïdiens chez 80 % des patients, et le fait que l'hypothyroïdie est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, suggèrent toutefois que le malade représente l'évolution terminale d'une thyroïdite auto-immune passée inaperçue". (WILLIAMS).

Le problème se pose évidemment dans les mêmes termes au cours du 3ème âge, et il est même compliqué du fait de la présence de multiples anticorps circulants (dont les anticorps antithyroïdiens) chez le sujet âgé qui ne présente aucune manifestation clinique.

Nous étudierons donc, d'une part la fréquence et la signification des anticorps circulants chez le sujet âgé, d'autre part les différentes associations cliniques que l'on peut voir au cours de l'hypothyroïdie.

A - AUTO-ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS

1 - Chez le sujet âgé euthyroïdien

Des études furent faites pour rechercher ces anticorps anti-thyroïdiens chez des personnes apparemment indemnes de toute affection thyroïdienne. Les résultats, que nous représentons dans notre tableau (fig. 15), varient selon les méthodes et les auteurs, mais ils tendent tous vers la même conclusion.

On retrouve des anticorps avec une fréquence d'autant plus grande que l'âge est plus avancé : rareté des anticorps chez les sujets jeunes, augmentation progressive de la fréquence à partir de 40 ans. Les pourcentages se stabilisent ou baissent légèrement après 70 ans (DUHEILLE et CUNY). La prédominance féminine est nette.

GOUDIE, NEVE, BUCHANAN, considèrent ces résultats en corrélation avec l'existence de thyroïdite focale, corroborant ainsi la notion de thyroïdite chronique latente de BASTENIE. La majorité des auteurs considèrent en effet actuellement qu'il existe un étroit parallélisme entre l'augmentation de fréquence des auto-anticorps antithyroïdiens en fonction de l'âge et l'accroissement du pourcentage des lésions latentes de thyroïdites, comme nous l'avons constaté dans notre exposé sur l'anatomie pathologique.

2 - Anticorps antithyroïdiens et affections thyroïdiennes

La diversité étiologique des affections thyroïdiennes pouvant s'accompagner d'un processus d'auto-immunisation est révélée par de nombreux travaux.

Dans la thyroïdite de HASHIMOTO, ROITT et DONIACH retrouvent des anticorps dans 99,7 % des cas.

Sa fréquence est grande aussi au cours du myxoedème (fig. 14), DONIACH les retrouvant dans 93,4 % des cas par la technique d'immunofluorescence, alors que WILLIAMS ne parle que de 80 %.

FIG.15 : Fréquence des anticorps anti-thyroïdiens
en fonction de l'âge et du sexe

AUTEURS	METHODES	SUJETS	RESULTATS		
			Hommes	Femmes	Hommes + Femmes
KORNSTAD	Hémaggl. passive	< 50 ans > 50 ans		8,7 % 11,7 %	
ROITT	Immunofl.	N < 60 ans > 60 ans			0 % 15 %
GOUDIE	Fix. C'	> 50 ans témoins total sur 486 cas		16 %	3 % 6,8 %
HACKETT	Hémaggl. passive	Nx. ambulatoires hospitalisés euthyroïdiens :	4 %	14 %	
		< 40 ans	12 %	19 %	
		> 40 ans	9 %	30 %	
GOODMAN	Hémaggl. passive	Nx. 20-24 ans	0 %	4 %	
		80-89 ans	10 %	36 %	
MOULIAS	Hémaggl. passive	Nx. > 60 ans (653)		19 %	

FIG.16 : Présence d'anticorps au cours des goîtres nodulaires

	Nombre de cas	AC +	%
ROITT et DONIACH (1958)	198	64	32 %
DECOURT et coll. (1964)	419	145	34,6 %
JAFFIOL, PAGES, SAAD (1964)	40	17	42,5 %
REINLEIN, BERASTEGUI (1967)	74	26	35 %
TOTAL	731	252	34,4 %

FIG.17 : Fréquence des anticorps anti-thyroïdiens
dans les cancers de la thyroïde

PAINE (1957)	:	16,6 %
STUART (1958)	:	50 %
DONIACH	:	29 %
DECOURT et coll. (1964)	:	37,6 %
REINLEIN, BERASTEGUI (1967)	:	36 %

Il faut préciser cependant que le taux des anticorps est beaucoup plus élevé au cours des thyroïdites que du myxoedème.

Au cours des goitres nodulaires on les retrouve dans 34,4 % des cas (Fig. 16).

Notons que leur présence est encore signalée au cours des cancers thyroïdiens, mais avec beaucoup plus de rareté que dans les autres thyroépathies (Fig. 17).

Qu'enfin DONIACH et ROITT les retrouvent dans 85 % des cas de maladie de Basedow.

Lorsque l'étude anatomopathologique a été pratiquée, la présence de ces anticorps dans le sérum des sujets coïncide avec la présence d'un infiltrat lymphocytaire dans le tissu thyroïdien (WILLIAMS).

3 - Syndrome inflammatoire et thyroépathies avec anticorps.

L'existence d'un syndrome inflammatoire semble plus fréquente dans les affections thyroïdiennes avec anticorps que dans celles qui en sont dépourvues (JAFFIOL).

Ainsi BUCHANAN constate que les tests hépatiques sont positifs dans 75 % des thyroïdites avec anticorps, alors qu'ils sont habituellement négatifs au cours des goitres simples et des cancers thyroïdiens.

JAFFIOL et coll. trouvent une accélération de la vitesse de sédimentation dans 74 % des thyroépathies avec anticorps, et seulement dans 50 % de celles qui en sont dépourvues.

Cependant BRICAIRE précise que l'accélération de la VS au cours de l'hypothyroïde ne témoigne pas nécessairement d'un état inflammatoire ou infectieux. En effet BOTTIGER et SVEDBERG ont montré que la V.S. et le taux du PBI étaient inversement proportionnels. Aussi la VS peut-elle être accélérée du seul fait du myxoedème, et revenir progressivement à la normale après correction du déséquilibre hormonal.

B - SYNDROMES PATHOLOGIQUES ASSOCIES A L'HYPOTHYROIDIE

1 - L'INSUFFISANCE SURRENALE

a) L'insuffisance surrénale est exceptionnelle chez le vieillard et la recherche d'anticorps antisurrénaux est encore très rarement pratiquée. Nous n'avons pas retrouvé de statistiques sur les anticorps antisurrénaux chez le vieillard.

Cependant ils furent mis en évidence au cours de l'insuffisance surrénale idiopathique.

WUEPPER, notamment, fait une étude sur 33 addisoniens de tout âge dont 22 présentaient un Addison idiopathique, les 9 autres étant d'origine tuberculeuse.

Les anticorps antisurrénaux sont isolés dans 14 des formes idiopathiques une fois seulement chez les tuberculeux.

D'autres anticorps sériques furent retrouvés associés dans des formes idiopathiques :

- antigastriques dans 7 cas
- antithyroïdiens dans 11 cas
- antinucléaire dans 1 cas
- antigammaglobuline dans 3 cas.

Enfin 8 insuffisances surrénales idiopathiques seulement étaient isolées.

Les 14 autres étaient associées :

- 5 cas avec une hypothyroïdie
- 5 cas avec hypoparathyroïdie + moniliase
- 2 cas avec un diabète
- 1 cas avec une hyperthyroïdie
- 1 cas avec un Biermer.

MAISEY étudiant 40 cas de maladie d'Addison idiopathique, constate que 10 de ces malades possèdent une dysthyroïdie :

- 2 myxoedèmes
- 5 thyrotoxicoses
- 1 goitre nodulaire
- 1 maladie de Hashimoto
- 1 thyroïdite de type non précisé.

Parmi les 30 autres malades, les anticorps antithyroïdiens furent recherchés dans 15 cas et furent retrouvés 12 fois.

Il note par ailleurs que si les taux de PBI et de fixation d'I ¹³¹ sont dans les limites de la normale, la réponse à la stimulation hypophysaire est faible chez les malades ayant des anticorps antithyroïdiens.

TURKINGTON, recherchant une association endocrinienne extra-surrénalienne parmi 31 Addisoniens dont 8 sont d'origine tuberculeuse et 23 idiopathiques, constate : 6 atteintes thyroïdiennes (toutes lors d'un Addison idiopathique).

- 3 hypothyroïdies
 - 1 goitre non fixant
 - 1 thyroïdite d'Hashimoto
 - 1 thyroïdite nodulaire
- et 6 diabètes (dont 1 avec un addison tuberculeux).

On remarque ici encore l'association relativement fréquente entre hypothyroïdie et Addison idiopathique.

b) Problème de l'insuffisance surrénalienne deutéropathique.

Une insuffisance surrénalienne deutéropathique, survenant au cours d'une hypothyroïdie primaire, va régresser sous la seule influence de l'opothérapie thyroïdienne.

Ce problème s'est posé dans notre observation n° 1.

"Une étude systématique a montré qu'un certain degré d'insuffisance surrénale est fréquent au cours du myxoedème primitif, ne constituant, en somme, qu'une expression particulière de la diminution générale des activités cellulaires, due au ralentissement des phénomènes oxydatifs, qui peut affecter l'ensemble du système endocrinien". (DECOURT)

Il peut cependant arriver que la réponse des surrénales demeure insuffisante après test de Thorn.

Pour DECOURT, les différences tiennent sans doute à la profondeur et surtout à l'ancienneté plus ou moins grande de l'hypothyroïdie.

Parfois enfin, il peut être nécessaire, surtout chez le sujet âgé d'associer une corticothérapie.

2 - LA POLYARTHRITE

L'association d'une polyarthrite rhumatoïde et d'une hypothyroïdie est bien connue.

Etudiant les anticorps chez les sujets âgés, MOULIAS, dans un travail portant sur 625 femmes témoins de plus de 60 ans observe :

19 % présentent des anticorps antithyroïdiens

13,2 % ont des anticorps globuliniques agglutinant les particules de latex-gamma.

Il tente de trouver une corrélation et constate que :

18,2 % de sérum latex (-) sont antithyroglobulines (+)

27,7 % de sérum latex (+) sont antithyroglobulines (+)

11,8 % de sérum antithyroglobuline (-) sont latex (+)

19,4 % de sérum antithyroglobuline (+) sont latex (+)

Enfin dans 25 cas de polyarthrite rhumatoïde non dénombrés dans la population étudiée plus haut, 6 présentent des anticorps antithyroglobulines soit 24,5 % des cas.

Et pour BECKER la fréquence des PCE est 10 fois plus grande chez les sujets ayant une thyroïdite.

L'association PCE - HYPOTHYROIDIE est parfois retrouvée dans le syndrome de GOUGEROT - SJOGREN où la polyarthrite se voit presque toujours et où VIGNALOU signale que les anticorps antithyroïdiens sont retrouvés dans 50 % des cas.

Enfin CAMUS et coll., analysant 23 observations de thyroïdite constatent la présence de polyarthrite dans quatre cas et d'oligo-arthrite ou d'arthralgie chez 3 malades.

Les polyarthrites avaient des réactions sérologiques négatives pour le facteur rhumatoïde, et réalisaient un syndrome d'intensité modérée; leur début s'est fait, dans 3 cas, un à deux ans après l'installation de la thyroïdite.

Chez 3 autres malades, il s'agissait soit d'arthralgies, soit de rhumatisme inflammatoire frappant les doigts et évoluant de pair avec la thyroïdite.

CAMUS précise que les études statistiques révèlent la présence de polyarthrite dans 2 à 4 % des cas de thyroïdite de Hashimoto. L'allure clinique est très variable, il peut s'agir de polyarthrites certaines ou seulement probables, la séropositivité en étant très inconstante.

Nous pourrions rapprocher de cette étude notre observation n° 1.

C'est dans de tels cas qu'il serait intéressant de pratiquer la technique d'immuno-cyto-adhérence, qui se révèle positive dans 64 % des cas de polyarthrites séro-négatives.

3 - L'ANEMIE

a) L'anémie chez le vieillard

Elle est fréquente, et due en générale, non au vieillissement, mais à des maladies générales ou aux conditions socio-économiques défectueuses.

La plus fréquente est l'anémie hypochrome par hémorragie ou néoplasme.

Si les anémies par aplasie médullaire ou par insuffisance rénale sont rares, et les anémies hémolytiques sont assez exceptionnelles, les anémies macrocytaires sont relativement assez fréquentes.

Les anémies macrocytaires sont dominées par l'anémie de Biermer qui, exceptionnelle avant 40 ans, voit son pic de fréquence en fonction de l'âge se situer vers 70 ans (BECK, BERTHAUX).

A ce sujet, DUHEILLE et CUNY précisent :

- que le taux des anticorps anti-estomac est faible avant 60 ans, la fréquence s'accroît considérablement dans les années suivantes, atteignant un taux double chez la femme par rapport à l'homme;

- qu'il y a une corrélation très étroite entre les résultats immunologiques, altération histologique et déficience fonctionnelle. Non seulement les fréquences sont les mêmes, mais la concordance se retrouve chez un même sujet.

Cependant, si les anticorps anti-muqueuse gastrique sont retrouvés dans 90 % des cas de Biermer, ZITTOUN insiste sur leur absence de spécificité. En effet, on les retrouverait aussi bien au cours des gastrites atrophiques simples, non biermériennes, avec ou sans anémie. Il les oppose aux auto-anticorps anti-facteur intrinsèque, moins fréquents (40 % des Biermers) mais plus spécifiques.

b) Au cours du myxoedème, l'anémie est banale.

Déjà en 1881, CHARCOT écrivait que "tous les sujets atteints de myxoedème sont profondément cachectique et sont anémiés à un haut degré".

En 1892, KRAEPELIN trouve un caractère macrocytaire à cette anémie.

SIMONDS en 1913 décrivait des cas d'anémie de Biermer associés à une "thyroïdite lymphoïde".

En 1938, BOMFORD a insisté sur la variabilité des anémies de l'hypothyroïdie qu'il classa en "hyperchromes vraies", hypochromes et anémies pernicieuses vraies.

Actuellement, on considère que l'anémie la plus couramment rencontrée au cours du myxoedème est une anémie normocytaire, normochrome liée à la diminution des besoins en oxygène.

Une anémie microcytaire et hypochrome due à un déficit de l'absorption du fer, liée à l'achlorhydrie peut se voir.

Dans certains cas on constate une anémie macrocytaire assez particulière au myxoedème. Elle serait liée au déficit thyroïdien, le taux de vitamine B₁₂ est bas dans le plasma, l'absorption de la vitamine B₁₂ se fait mal, le test de Schilling peut être perturbé, mais le facteur intrinsèque n'est pas absent, il n'y a pas d'achylie, la réaction à l'histamine est à peu près normale, et suivant les auteurs, cette anémie réagit plus ou moins bien à l'opothérapie.

c) Enfin, associée à l'hypothyroïdie, une anémie macrocytaire mégaloblastique peut se voir :

en dehors de celle due au déficit en thyroxine, déjà citée,

1 - tantôt liée à un déficit en acide folique

Ainsi HINES et coll. rapportent 8 observations de femmes présentant une hypothyroïdie associée à une anémie mégaloblastique, sans achlorhydrie, secondaire à une déficience en acide folique.

La cause de cette carence en acide folique, chez ces malades, n'a pu être élucidée.

2 - Ailleurs il s'agit d'une anémie de Biermer authentique

Sa fréquence au cours du myxoedème est variable suivant les auteurs :

Ainsi pour WILLIAMS, 12 p.100 des hypothyroïdies présentent une anémie de Biermer, alors que TUDHOPE et WILSON, en 1960, ne constatent une anémie pernicieuse que dans 7,8 p.100 de leurs 166 cas d'hypothyroïdie.

3 - Discussion de l'observation n° 2

En faveur de la nature biermérienne de l'anémie on note :

- la macrocytose périphérique
- la mégaloblastose médullaire
- la leucopénie
- la thrombopénie
- la déviation à droite de la formule d'Arneth
- l'achylie histamino-résistante
- les anticorps anti-muqueuse gastrique

et surtout un argument évolutif, car un an auparavant on notait :

- une anémie normocytaire, normochrome
- une moëlle pauvre

alors que la malade était cliniquement et biologiquement hypothyroïdienne.

Cette anémie banale s'est d'abord améliorée sous opothérapie puis a fait place progressivement à une anémie macrocytaire mégaloblastique alors que la malade était sous opothérapie.

Il est frappant de constater que l'achylie histamino-résistante et les anticorps anti-estomac étaient déjà présents au moment de l'anémie banale et qu'ils représentent peut être les éléments étiologiques spécifiques de cette anémie de Biermer qui a demandé plusieurs mois pour se manifester.

Certes nous n'avons pas pratiqué un test au F.I.G.L.U. pour éliminer une anémie par déficit en acide folique. D'autre part il faut souligner l'existence de la résection intestinale pratiquée avant l'apparition de la maladie de Biermer. Mais cette résection a été modeste (20 cm) et ne s'est accompagnée d'aucun trouble du transit.

Enfin cette anémie macrocytaire, mégalo-blastique apparue malgré l'opothérapie thyroïdienne s'est réparée rapidement sous vitamine B₁₂. Sa réparation s'est accompagnée d'une crise réticulocytaire (7 %). Actuellement la moëlle est normale.

4 - MYOPATHIES au cours de l'HYPOTHYROIDIE

Les lésions secondaires à des troubles neurologiques, et le myxoedème congénital, étant hors de notre sujet, ne seront pas étudiés; l'étude clinique permet de séparer différents aspects de l'atteinte musculaire au cours des hypothyroïdies.

Si presque toujours existe une atteinte fruste surtout marquée par un trouble de la contraction musculaire, mis en évidence par l'étude du réflexogramme achilléen, les myopathies, patentes cliniquement, y sont relativement rares.

Les syndromes myo-hypothyroïdiens proprement dits comprennent :

1 - Une forme classique, ou syndrome d'HOFFMANN, associant :

a) à une hypertrophie musculaire marquée par :

- des crampes, des myalgies, une asthénie musculaire,
- un aspect pseudo-athlétique du malade,
- une prédominance habituellement distale,
- une consistance anormale du muscle donnant une sensation de fermeté, de dureté, ou d'empâtement; son ballottement transversal étant diminué voire aboli;
- une force musculaire diminuée.

b) Un syndrome pseudo-myotonique caractérisé par une difficulté à la décontraction musculaire, qui est retardée et lente, mise en évidence par le réflexogramme.

2 - Des formes dissociées :

hypertrophiques ou pseudo-myotoniques pures.

3 - Des formes atrophiques rares :

a) Etude clinique

Décrites pour la première fois par ALAJOUANINE et NICK (1943).

Plusieurs auteurs (cités par KISSEL) en ont depuis constaté d'autres cas.

Elle est marquée par une asthénie considérable; les courbatures, les douleurs musculaires peuvent être importantes (NICK).

La force musculaire est diminuée. Elle entraîne des troubles de la marche qui peut être dandinante, et la difficulté voire l'impossibilité qu'a le malade pour se relever, en particulier pour passer de la position allongée à la position assise.

En effet, et c'est un caractère essentiel pour NICK, cette amyotrophie est rhizomélique, touchant avec prédilection la racine des membres inférieurs, aux membres supérieurs l'épaule serait le plus souvent atteinte (NICK). L'amyotrophie pouvant se propager progressivement d'un membre à l'autre (NICK - Obs. n° 2).

Si le muscle est parfois hypotonique (Obs. n° 2 de NICK) dans d'autres cas il est ferme, douloureux, (Obs. n° 1 de NICK et ALAJOUANINE).

Les phénomènes pseudo-myotoniques y sont absents ou très discrets.

Si l'opothérapie a pu déterminer une légère amélioration dans la 2ème observation de NICK (son premier cas étant décédé avant tout traitement) on a constaté depuis que le traitement hormonal avait le plus souvent une action nulle ou incomplète.

b) Etude histologique

- Si les formes hypertrophiques peuvent présenter

- . soit un aspect histologique normal
- . soit une augmentation de calibre d'un certain nombre de fibres. Des fibres normales voire atrophiées peuvent être mêlées aux éléments hypertrophiques.
- . la présence importante de fibres annulaires n'a pas une signification bien établie.
- . s'y associent des images de dégénérescence irrégulièrement disséminées, et s'accompagnant d'une réaction inflammatoire puis fibreuse de l'interstitium (KISSEL).
- . On a dans quelques cas constaté des aires de basophilie cytoplasmique

. D'autres anomalies furent décrites en microscopie électronique : petits foyers de désorganisation myofibrillaire, inclusions sarcoplasmiques, anomalies nucléaires, et surtout altération des mitochondries.

La plupart des auteurs rejette actuellement la possibilité que les troubles de la contraction musculaire du myxoedème puissent résulter d'un phénomène mécanique (augmentation de la viscosité due à l'oedème et à l'infiltration mucoïde, ou encore l'hypothermie), ils pensent qu'ils seraient dus à des troubles enzymatiques ou métaboliques en particulier au niveau de la plaque motrice.

- Peu d'études concernant la forme atrophique

KISSEL cite POINSO qui décrit une hyperplasie des noyaux sarcolemniques sans autres altérations.

RIMBAUD et BESSIERE qui insistent sur la "myosite" interstitielle diffuse, avec des infiltrats de lymphocytes et de polynucléaires et une hyperplasie conjonctive diffuse, avec atrophie des fibres qui présentent une perte de la striation et prolifération des noyaux.

c) Etude électrique

Dans les deux cas de NICK, l'électrodiagnostic était normal, en dehors d'une élévation de la chronaxie localisée à un seul muscle dans sa deuxième observation.

L'électromyogramme n'est pas uniformément modifié dans les syndromes myopathiques, les altérations variant considérablement d'un point à l'autre de la musculature.

La myopathie est évoquée devant :

- des potentiels d'unité motrice de bas voltage et de durée brève;

- l'incidence accrue des potentiels polyphasiques;
- des tracés interférentiels en contraction faible ou en contraction maximale.

La myotonie plus rarement se caractérise par :

- une hyper-irritabilité mécanique non spécifique;
- des décharges répétitives après un mouvement réflexe provoqué;
- des rafales myotoniques après une contraction volontaire.

L'hypertrophie se révélant par :

- l'augmentation de la durée moyenne des potentiels d'unité motrice de forme normale.
- des amplitudes normales, augmentées ou diminuées.

d) Etude biochimique

Les variations des taux de la créatinurie, de la cholinestérase sérique, de l'aldolase ne semblent pas présenter de caractères constants.

4 - Avant d'envisager le problème posé par notre observation 2 il serait intéressant de rappeler succinctement l'aspect des polymyosites dans leur forme aiguë.

a) Clinique

Ce sont les polymyosites oedémateuses décrites par BERGOUIGNAN, leur symptomatologie est identique à la dermatomyosite de WAGNER, avec comme seule différence l'absence de lésions cutanées.

Elles s'accompagnent d'une asthénie considérable.

L'atteinte musculaire, en général bilatérale et symétrique, prédomine à la racine des membres, surtout la ceinture scapulaire, entraînant un degré variable d'impotence musculaire. Le syndrome douloureux habituel est variable dans son intensité.

La palpation note l'absence de nodule, l'existence le plus souvent d'une hypotonie, plus rarement d'une dureté uniforme.

L'atrophie apparaît dès la disparition de l'oedème.

La sclérose se développe inconstamment dans les formes d'allure aiguë.

On ne note aucune perturbation des ROT.

b) Biologie

Il existe une créatinurie importante, parfois une diminution de la créatininurie, inconstamment une chute du fer sérique. Mais la vitesse de sédimentation est très accélérée.

c) Troubles électriques

La stimulation détermine une réponse normale ou affaiblie, sans altération qualitative.

Les chronaxies sont normales ou augmentées, surtout après une fatigue.

L'électromyogramme seul donne des résultats caractéristiques : les potentiels d'unité motrice sont très polyphasiques, déchiquetés, sous voltés, souvent étalés.

d) Biopsie musculaire

On peut noter :

- La coexistence de fibres d'aspect normal avec d'autres présentant les différents degrés de dégénérescence qui n'ont aucune spécificité :

La striation transversale disparaît la première puis perte des affinités tinctoriales; au maximum elles sont complètement hyalinisées.

- Une réaction inflammatoire :

- . vaso-dilatation des petits vaisseaux
- . oedème
- . infiltrats lymphocytaires.

- Une dégénérescence fibrinoïde du collagène serait une lésion caractéristique qui est inconstamment retrouvée.

5 - Discussion de l'observation n° 2

Le syndrome musculaire que présente notre deuxième observation se rapproche du caractère clinique des atrophies musculaires décrites par NICK et ALAJOUANINE.

Cependant, si l'histologie est normale (absence d'infiltrat), l'étude électrique conclut à une atteinte musculaire diffuse de type myosite .

Conjointement a été constatée l'existence d'anticorps anti-muscles striés.

De plus, à notre connaissance, nous n'avons pas la notion de l'association d'une hypothyroïdie et d'une myosite.

Précisons cependant que FESSEL fait état de 3 observations associant une polymyosite à une hypothyroïdie cliniquement latente et de découverte biologique.

Mais contrairement à notre observation, il ne retrouve dans aucun cas d'anticorps anti-muscle, et pense de ce fait, qu'une réaction auto-immunitaire semble peu probable.

En conclusion, on notera que l'aspect clinique et électrique, des troubles musculaires que présente notre malade, rappellent à la fois ceux des formes atrophiques de l'hypothyroïdie, et ceux d'une polymyosite.

La présence d'anticorps anti-muscle strié nous paraît importante, en tout cas, l'étiologie hypothyroïdienne de ces troubles peut être éliminée sur :

- l'absence d'infiltrat spécifique sur les coupes histologiques, par ailleurs normales en microscopie optique;
- leur persistance sous opothérapie thyroïdienne.

Enfin, on peut se demander si les cas présentés par NICK, dont l'aspect clinique se confond avec celui de notre observation, n'auraient pas aussi présentés des anticorps anti-muscle strié, si cette recherche avait existé à l'époque.

PROBLEMES POSES PAR NOS 2 OBSERVATIONS

Dans notre premier cas nous sommes en présence d'une femme âgée myxoedémateuse avec anticorps anti-thyroglobuline, chez qui va apparaître une polyarthrite séro-négative alors qu'elle est traitée.

Notre deuxième observation pose le problème d'une hypothyroïdie avec anticorps anti-thyroïde, associée à une anémie de Biermer, avec anticorps anti-estomac, et à une myosite avec anticorps anti-muscle strié.

Or, l'étude que nous avons faite sur ces associations, nous amène à éliminer l'influence déterminante de l'hypothyroïdie sur les syndromes qui lui sont associés.

Si on imagine un trouble du système immunologique, pourquoi certains sujets font-ils une hypothyroïdie isolée, et d'autres une hypothyroïdie associée à d'autres atteintes viscérales ?

Certes les anticorps ne peuvent être que témoins d'un mécanisme plus général. Mais l'accélération très importante, dans nos 2 cas, de la vitesse de sédimentation, nous paraît un argument important en faveur d'une maladie inflammatoire dans laquelle une maladie auto-immune trouverait légitimement sa place.

En tout cas, il ne semble pas que l'hypothyroïdie soit directement responsable des autres phénomènes, au contraire, elle semble être l'une des conséquences d'un processus pathologique plus général, peut-être auto-immunitaire.

C'est en essayant d'approcher ce problème que nous nous proposons maintenant de conclure ce travail.

ESSAIS D'INTERPRETATION DES PHENOMENES D'AUTO-IMMUNITE

Le rôle des auto-anticorps dans l'évolution des lésions, et surtout dans leur déclenchement n'est pas clairement établi.

On a été rapidement tenté de parler de maladie immunitaire par auto-anticorps, mais actuellement la tendance serait de parler de maladie avec auto-anticorps.

1 - Les arguments cliniques

- Association d'une hypothyroïdie avec d'autres processus pathologiques qui eux sont réputés auto-immuns (polyarthrite rhumatoïde, Biermer, polymyosite, en ce qui concerne nos observations), d'autant que leur présence s'accompagne d'auto-anticorps correspondants.

- Ainsi :

- . suivant les auteurs, 13 à 32 % des thyroïdites et des myxoedèmes présentent des anticorps anti-muqueuse gastrique, mais plus rarement des anticorps anti-facteur intrinsèque;
- . inversement, DONIACH met en évidence des anticorps anti-thyroïde dans 50 p.100 des cas de maladie de Biermer.

- En faveur aussi, de cette corrélation entre Biermer et hypothyroïdie, WINTROPE (en 1964) constate que 53 % des myxoedèmes présentent une achlorhydrie; de même LEE MAN et MEANS retrouvent une glossite et une achylie histamino-résistante dans 53 % de leurs myxoedèmes.

- Enfin un certain nombre d'autres affections peuvent se trouver associées, ou seulement présenter des anticorps anti-thyroïdes, en particulier, le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN, le lupus érythémateux systémique, la maladie d'Addison par réaction corticale (IRVINE), certaines cirrhoses idiopathiques de la femme (WILLIAMS), l'insuffisance parathyroïdienne primitive, une anémie hémolytique, etc....

- Des corrélations anatomo-sérologiques ont été démontrées par plusieurs auteurs (BASTENIE, WILLIAMS, BUCHANAN). En particulier WILLIAMS, DONIACH, BASTENIE ont constaté la fréquence des lésions de thyroïdite focale dans la maladie de Biermer.

- Ainsi "la présence des auto-anticorps semble aller de pair avec la présence de lésions de thyroïdites, qu'elles soient diffuses ou purement focales". (VIGNALOU).

2 - Cependant on doute de l'action pathogène de ces auto-anticorps,

et ne sont-ils pas seulement les témoins d'un processus pathologique ?

a) Certains arguments plaideraient en faveur du rôle pathogène des anticorps anti-thyroïdiens.

WITEBSKY et ROSE (1956)

Des lapins injectés avec des extraits thyroïdiens préparés à partir de leur propre glande thyroïde développent des anticorps, alors qu'apparaissent des lésions de thyroïdite proche de celles de la maladie de Hashimoto.

LILIEN

pratique chez le rat l'injection péritonéale de sérum de lapin immunisé et détermine la destruction partielle de la thyroïde.

IRVINE

montre l'action cytotoxique du sérum de sujet ayant une thyroïdite de Hashimoto sur des cellules thyroïdiennes en culture.

SHIMARAKI

montre le rapport étroit entre fonction cytotoxique et anticorps microsomial.

b) Les arguments contre une action directe des anticorps :

- L'expérimentation de WITEBSKY et ROSE est discutée, l'adjuvant de FREUD pouvant fausser l'interprétation.

- La transmission expérimentale d'une thyroïdite n'est pas possible par l'injection de sérum hyper-immunisé. De même, le rat né de mère atteinte de thyroïdite présente un taux élevé d'anticorps circulants à la naissance, mais ne fait cependant pas de thyroïdite (ROITT, JONES, DONIACH).

- Les lésions thyroïdiennes apparaissent avant les anticorps circulants dans les thyroïdites expérimentales (ROITT, DONIACH).

- Cliniquement, s'opposeraient au rôle pathogène des anticorps :

- . La diversité des affections thyroïdiennes et extra-thyroïdiennes où on les retrouve;
- . L'absence de corrélation entre le taux des auto-anticorps et l'importance des lésions de la thyroïde;

- . L'existence provisoire d'auto-anticorps au cours d'affections thyroïdiennes guérissables; et devant ce fait, VOLPE pense que les anticorps anti-thyroïdiens témoignent de la destruction du tissu glandulaire provoquée par la maladie, mais n'ont probablement aucun rôle étiologique;
- . Il existe aussi des thyroïdites authentiques sans auto-anticorps.
- . De même, la maladie de Biermer peut survenir chez des malades atteints de déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie et absence d'anticorps sériques anti-facteur intrinsèque. Et ZITTOUN "en vient à se demander si le Biermer n'est pas, avec tant d'autres, une maladie avec auto-anticorps, plutôt que par auto-anticorps".

3 - Il est encore difficile de faire la synthèse de tous ces faits :

Plusieurs hypothèses ont été émises.

a) On a longtemps pensé que la thyroglobuline pourrait agir, à la suite d'une lésion de la glande, comme antigène exclu (ROITT et DONIACH au début de leurs travaux).

Mais en 1967 ROITT met en évidence la présence de thyroglobuline dans le sérum de sujets normaux, ce qui éliminerait l'hypothèse de l'antigène exclu.

b) Le rôle pathogène des anticorps anti-thyroïdiens pourraient être défini par une réaction d'hypersensibilité retardée (JAFFIOL).

L'anticorps se fixerait sur les cellules thyroïdiennes qu'il sensibiliserait à l'antigène contenu dans ces cellules ou dans la colloïde.

En s'appuyant sur l'expérimentation animale, pour REINLEIN et BERASTEGUI, il semblerait que l'hypersensibilité cellulaire jouerait un rôle assez important;

Ils avancent en faveur de cette hypothèse :

- La prédominance de lymphocytes dans le processus d'infiltration
- Le besoin d'adjuvants
- La corrélation entre hypersensibilité et thyroïdite
- L'obtention de la transmission passive par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes.

c) Facteurs génétiques :

"Quel que soit le mécanisme des phénomènes d'auto-immunisation, il est probable qu'un facteur génétique intervienne" (VIGNALOU).

Ainsi, par exemple, on a insisté sur la fréquence de thyroïdiennes dans les familles de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto, ou la survenue chez des jumeaux monovitelins de thyroïdite d'Hashimoto.

d) Anomalies chromosomiques

"L'existence des maladies auto-immunes dans le cas d'aberration chromosomique a fait soupçonner entre chromosomes et auto-anticorps un lien qui pourrait être, en même temps, la solution de certains problèmes touchant ces deux types d'affection" (STREIFF et GILGENKRANTZ), de même l'existence de prédisposition familiale constatée au cours de thyroïdite ou de Biermer, entre autre.

Mais STREIFF et GILGENKRANTZ, après une étude détaillée des nombreux travaux réalisés sur ce problème, sont obligés de conclure qu'aucun mécanisme d'interaction n'a pu être démontré jusqu'à présent.

e) Anomalies du mécanisme immunitaire

Cette hypothèse peut se poser devant la fréquence des associations de maladies appelées auto-immunes, nos observations en sont un exemple.

Cette hypothèse serait contestée par MULHERN qui précise que les associations de thyroïdite de Hashimoto avec des maladies auto-immunes ne sont pas statistiquement significatives.

De leur côté, DUHEILLE et CUNY, qui font une étude sur les anticorps au cours du vieillissement, constatent :

- que l'étude immunologique du vieillissement fournit un ensemble cohérent de faits qui suggèrent fortement l'intervention de facteurs immunitaires au cours de la sénescence même normale.

- Ces phénomènes restent le plus souvent latents et n'ont pour traduction que le vieillissement progressif de certains organes.

- Mais chez un petit nombre d'individus, cette auto-immunité aura une traduction pathogène par suite d'une prédisposition héréditaire.

- Et selon les hypothèses proposées par COMFORD WALFORD, le développement de l'auto-immunité est la conséquence d'une diversification progressive de l'organisme résultant de l'accumulation de mutations mineures et non léthales au cours de la vie. Que ces mutations entraînent une altération des antigènes tissulaires ou une rupture de la tolérance des cellules immuno-compétentes, l'organisme devient étranger à lui-même.

Au total, le problème demeure, cependant la majorité des auteurs pense que plusieurs éléments doivent entrer en jeu dans le mécanisme de l'auto-immunité.

En fait, il nous faudrait connaître les modes de régulation de la synthèse des anticorps, encore méconnus actuellement, ce qui permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de ces affections dites auto-immunes.

CONCLUSION

Pour contribuer à l'étude de l'hypothyroïdie survenant chez le sujet âgé de plus de 60 ans, nous avons rapporté deux observations privilégiées qui comportaient :

- dans un cas, l'association d'une hypothyroïdie avec présence d'anticorps antithyroïdiens et d'un syndrome polyarticulaire séro-négatif;
- dans l'autre, une hypothyroïdie avec anticorps antithyroïdiens, une anémie de Biermer avec anticorps anti-estomac, et d'un syndrome musculaire du type myosite avec anticorps anti-muscles.

Deux types de difficultés se présentent dans l'affirmation du diagnostic d'hypothyroïdie chez le sujet âgé.

Cliniquement, la difficulté est d'y penser devant des signes non spécifiques que l'on pourrait trop facilement mettre sur le compte de la sénescence.

Biologiquement, il faut savoir tenir compte des résultats de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne chez le sujet âgé :

le taux de cholestérol est élevé, le métabolisme de base, difficile à mesurer, est abaissé, la mesure du taux de l'iode protéique donne des résultats variables, tantôt normal, tantôt abaissé, voire élevé; le taux de fixation de l'iode radioactif est légèrement abaissé; le temps de décontraction du réflexe achilléen est allongé.

Personnellement, après l'avoir mesuré chez 204 sujets, dont 52 sujets euthyroïdiens âgés de plus de 65 ans, nous avons trouvé un allongement de 013 msec. par tranche de 5 années à partir de 65 ans.

Les problèmes pathogéniques sont en fait les plus passionnants et les plus difficiles à résoudre.

Chez les sujets âgés, cliniquement euthyroïdiens, on trouve :

- in vivo chez 20 % d'entre eux des anticorps circulants anti-thyroïdiens;
- et post-mortem l'étude anatomique de la thyroïde, 20 % de thyroïdites lymphocytaires.

Chez les sujets hypothyroïdiens on trouve :

- in vivo des anticorps antithyroïdiens dans 93 p.100 des cas;
- et post-mortem l'examen anatomique montre dans la très grande majorité des cas soit, très rarement, une thyroïdite, soit une disparition du corps thyroïde liée à un mécanisme inconnu.

En conclusion, la pathogénie de l'insuffisance thyroïdienne chez le sujet âgé reste mystérieuse. De nombreux faits anatomiques, biologiques et cliniques, parmi lesquels nos deux observations apportent un modeste complément, permettent de suggérer une hypothèse auto-immune qui demandera à être confirmée ou infirmée par l'étude d'un plus grand nombre de cas privilégiés.

Vu, le Président de Thèse

Pr. H. BRICAIRE

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBEAU-FERNET M.
Thyroïde et sénescence.
Gaz. Méd. France : 67, n° 19, 1941-1942, 10 oct. 1960.
- 2 - ALBEAUX-FERNET M. et al.
Thyroïde et sénescence.
Année Endocrinologique, 14, 92, 1962.
- 3 - ANDERSON J., GRAY K., MIDDLETON D., YOUNG J.
Auto-Immunity and Thyrotoxicosis.
Brit. Med. J. II, 1630, 1964.
- 4 - BACH J.F.
Les cellules sécrétrices d'anticorps en immunopathologie.
La Presse Médicale, 78, n° 7, p.299-300 (7 fév. 1970).
- 5 - BAKER S.P., GAFFNEY G.W., SHOCK N.W. et LANOWNE M.
Réactions physiologiques chez 5 sujets d'âge moyen et des vieillards à l'administration répétée d'hormone stimulant la thyroïde (thyrotropine; TSH).
J. of Geront., janv. 1959, 14, n° 1, 37-47.
- 6 - BAUR S., ROITT I., DONIACH D.
Characterization of the human gastric parietal cell auto-antigen.
Immunology 8 : 32 - 1965.
- 7 - BECK H., BERTHAUX P., BOURLIERE F.
Les anémies chez le vieillard.
Progrès en gériatrie. Editions Médicales Flammarion,
p. 205-220, 1969.

- 8 - BECK H., LASSABLIERE C., LEVILLAIN R. et BERTHAUX P.
Les lésions d'athérosclérose artérielle du vieillard hypertendu.
Rev. franç. Gêront., 8, 55, 1963.
- 9 - BERG W. et coll.
Insuffisance cardiaque due à l'âge et myxoedème larvé.
Deutsche Med. Wschr. 32, 1317, 9 août 1957.
- 10 - BERTHAUX P.
Immunopathologie.
Méd. Int. Vol.4, n° 8 - 9, p.617-639 (août-sept. 1969).
- 11 - BINET L., BOCHET M. et VALLERY-MASSON J.
Nouvelle contribution à la mesure du métabolisme énergétique de base chez les grands sénescents.
Bull. Acad. Nat., 124, n° 17 et 18, 355-362, 1960.
- 12 - BINET L., BOCHET M. et VALLERY-MASSON J.
Nouvelle contribution à la mesure du métabolisme énergétique de base chez les grands sénescents.
Gaz. Hôp., n° 22-23-24, 941-944, 31 août 1960.
- 13 - BRICAIRE H., JOLY J.
Manifestations cardio-vasculaires de l'hypothyroïdie.
Rev. Prat. XVIII, n° 14, p.2147 - 2164 (1968).
- 14 - BRICAIRE H., LEPRAT J.
Les grands cadres cliniques et étiologiques de l'insuffisance anté-hypophysaire de l'adulte.
Rev. Prat. XVII, n° 28, p. 3955-3966, 1967.
- 15 - BRICAIRE H., MATHIEU de Fossey B., JOLY J.
L'endocrinologie en 1968.
Rev. Prat. XIX, 15, 2229 - 2267, 1969.
- 16 - BRICAIRE H., FLEUVAIS JARVIS P., NETTER A., VALLEE G., PEQUIGNOT H.
Les risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.
Confrontations physio-pathol. Clin. Thérap. Hôp. Necker in Presse Med. 76, p.327-330, 10 fév. 1968.
- 17 - BRICAIRE H., MOREAU L., HANOUNE J.
Les nodules thyroïdiens résiduels des thyroïdites.
Rev. franç. Endocr., 9, 193-202, 1968.

- 18 - BUGE A., MARTIN M.

Manifestations musculaires de l'hypothyroïdie.
Rev. Prat. XVIII, n° 14, p.2167-2175 (1968).

- 19 - CALM J. P.

Contribution à l'étude de la fonction thyroïdienne chez le
vieillard. Thèse Paris, n° 992, 1962.

- 20 - CAMUS J. P., SAVOIE J. C., MASSIN J. P., GHATA J.,
LAVEANT-HEBRARD C.

Manifestations ostéo-articulaires au cours des thyroïdites de
Hashimoto. Etude d'une série de 23 cas.
Revue du Rhumatisme, 35, 173-182, 1968.

- 21 - CHOMETTE G., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU C., AURIOL M.
et PFISTER A.

La thyroïde du vieillard. Caractères anatomiques et essai
d'interprétation physiopathologique.
Arch. Anat. Path., 14, (4), A233-A245, 1966.

- 22 - CIUCA A., JACOVSKI V.

Early ageing in the endemic goitre areas.
Symp. Exp. Geront. Bâle 1964.

- 23.- CLEMENTS P.

Sénescence thyroïdienne et hypothyroïdie de carence.
Bruxelle Méd., 28, n° 19, 966-968, 9 mai 1948.

- 24 - CRAAN Ph. J.

L'anémie pernicieuse de l'hypothyroïdie à propos de trois cas.
Thèse Méd. Genève, 1967.

- 25 - DALDERUP L. M., OPDAM-STOCKMANN V. A. et RECHSTEINER
DE VOS H.

Taux du métabolisme de base, données anthropométriques,
électrocardiographiques et du régime chez le vieillard.
J. of Geront., 21, n° 1, 22-26, janv. 1966.

- 26 - DECOURT J. A., EYQUEM A., SAVOIE J., CALMETTE C.

Les phénomènes d'auto-immunisation en pathologie thyroïdienne.
Sem. Hôp. Paris, 32, 1851-1866, 1964.

27 - DECOURT J. .

Insuffisances surrénales secondaires (deuthéropathiques),
fonctionnelles et iatrogènes.

Rev. Prat. XX, n° 11, p.1717 (avril 1970).

28 - DE GRACIANSKY P.

Dermatomyosites.

EMC - 12340-A 10, 1962.

29 - DREYFUS B., ROCHAND H., SULTAN C.

Anémies hémolytiques par auto-anticorps. Etude clinique.

Rev. Prat. XVII, n° 17, p.2415-2429, 1967.

30 - DRY J.

Sénescence.

EMC Glandes fasc. 10.600 A 10, 7 - 1965.

31 - DUHEILLE J., CUNY G., BOURLIERE F.

Les maladies par auto-anticorps au cours du vieillissement.

Progrès en gérontologie. Editions Médicales Flammarion,
p.221-248, 1969.

32 - EVERITT A.

Effets d'un traitement prolongé par la thyroxine sur le rat mâle
vieillissant.

Gerontologia, 3, n° 1, 37-54, 10 tabl., 1959.

33 - GAY A.

Contribution à l'étude de l'hypothyroïdie tardive des hyperthyroïdiens
traités par Iode Radio-Actif.

Thèse Paris, n° 963, 1968.

34 - GOLDBERG L.S., FUDENBERG H.M.

L'auto-immunité au cours de l'anémie pernicieuse.

Amer. Journ. of Med., New-York 46 : 4, p.489-494, Avril 1969.

35 - GRABAR P.

Considérations théoriques et médicales sur le problème des
auto-anticorps.

Bull. Acad. Nat. Med, 149 : 22, 1965.

36 - GRAD B.

Réponses métaboliques des jeunes et vieilles rates à la tyroxine.

J. of Geront., 24, n° 1, 5-11, 9 fig., janv. 1969.

37 - GREGERMAN R.I., GAFFNEY et SHOCK

Relations entre l'âge et l'accumulation thyroïdienne, l'excrétion rénale et la distribution du radio-iode chez l'homme euthyroïdien.
J. Clin. Endocr., 22, 784-794, août 1962.

38 - GREGERMAN R.I. et SOLOMON N.

Accélération du turnover de thyroxine et de tri-iodothyronine au cours des fièvres et des infections pulmonaires bactériennes : implications pour le fonctionnement thyroïdien au cours du stress et de la sénescence.

J. of Clin. Endocr., 27, n° 1, 93-105, janv. 1967.

39 - GROSGOGEAT Y., LUXEREAU P., FACQUET

Les myocardiopathies primitives non obstructives.
Rev. Prat. XX, n° 2, p.153-165, 1970.

40 - HAENSLY W.E., JERMIER J.A. et GETTY R.

Changements avec l'âge du poids de la thyroïde de chien de la naissance à la sénescence.

J. of Geront., 19, n° 1 (1), 54-56, janv. 1964.

41 - HANOUNE J. et al.

Importance of the determination of plasma tyrosin in thyroïde and Adrenal Diseases.

Ann. Endocrino. 28, 678-85, sept-oct. 1967.

42 - HAYS M.T., SOLOMON D.S., BEALL G.N.

Suppression de la fonction thyroïdienne humaine avec des anticorps anti-thyrotrophine bovine.

J. of Clin. Endocrin. and Métab., Philadelphie, 27 : 11 p. 1540-1560. nov. 1967.

43 - HERSCHBERG A.D.

Troubles thyroïdiens chez les personnes âgées.

Arch. Hosp., n° 10, 235-236, oct. 1962.

44 - HIJMANS W.D., DONIACH D., ROITT I.M., HOLBORON J.

Serological overlap between lupus erythematosus, rhumatoid arthritis and thyroïd auto-immune disease.

Brit. Med. J., i i, 909, 1961.

45 - HINES J.D., HALSTED Ch., GRIGGS R.C., HARRIS J.W.

Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associated with hypothyroidism.

Ann. Intern. Med., 68, n° 4, 792-805, 1968.

46 - IRVINE W.J. et al.

Immunological aspect of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison disease.
Lancet, 2, 883-886, 1968.

47 - JAFFIOL C.

Anticorps antithyroïdiens et thyroïdites.
Cahiers Coll. Med. Hôp. Paris, (9), n°5, 417-433, 1968.

48 - JASIN H.E. et ZIFF M.

Synthèse de l'immunoglobuline par les cellules périphériques dans le lupus érythémateux général.
Arthritis and Rheumatism, New York, 11 : 6 , 827, déc.1968.

49 - KISSEL P., HARTEMANN P., DUC M.

Les syndromes myo-thyroïdiens.
Masson édit., Paris , 1965.

50 - LEDERER J. et BATAILLE J.P.

La fonction thyroïdienne du vieillard et sa réponse à la thyroïdostimuline.
Rev. franç. Gériatol., 15, n° 2, 73-76, mars-av. 1969.

51 - LEDERER J. et BATAILLE J.P.

Sénescence et fonction thyroïdienne.
Ann. Endocr., 30, n° 4, 598-603, juil-août 1969.

52 - LESSOF M.H., LYNE C., MAISEY M.N., SURGE R.A.

Effet de l'insuffisance thyroïdienne sur l'axe hypophyse-surrénales.
Lancet : 1 : 7596, p. 642-644, 29 mars 1969.

53 - LINQUETTE M., FOSSATI P., LEFEBRE J.

Les insuffisances hypophysaires après hypophysectomies. Aspects cliniques et traitements.
Rev. Prat. XVII, n° 28, p. 4001-4008, 1967.

54 - LLOYD W.H.

Quelques traits cliniques de l'hyper et de l'hypothyroïdie chez le vieillard.
Gériat. Clin., 9, n° 4-6, 337-346, 1967.

55 - LLOYD W.H.

Valeur de la voix dans le diagnostic du myxoedème chez le vieillard.

Brit. Med. J., n° 5131, 1208-1211, 2 fig., 9 mai 1959.

56 - LLOYD W.H. et GOLDBERG I.J.L.

Fréquence de l'hypothyroïdie chez les sujets âgés.

Brit. Med. J., n° 5262, 1256-1259, 11 nov. 1961.

57 - LUMBROSO P.

Thyroïdites auto-immunes.

Méd. Int. Vol. 4, n° 11, p. 771-777, nov. 1969.

58 - McCONAHEY W.M., ALARCON SEGOVIA D., EMSLANDER R.F. et WAKIN K.G.

Valeur diagnostique des anticorps thyroïdiens.

Journ. of Clin. Endocr. and Metab., Philadelphie. 27 : 7, p. 937-944, juil. 1967.

59 - McGAVACK T.H. et HOCH H.

Etude simultanée de la fonction thyroïdienne, gonadique et surrénale chez l'homme âgé.

J. of Geront., juil. 1965, 20, n° 3, 383-393.

60 - McGAVACK T.H. et SEEGER W.

Etat de la glande thyroïde après la cinquantaine.

Metabolism, 8, n° 2, 136-150, mars 1959.

61 - MacLEOD R.D.M.

Ascites associées à l'hypothyroïdie.

Gerontologia Clin., 10, n° 3, 184-186, 1968.

62 - MAISEY M.N., LESSOF M.H.

La fonction thyroïdienne dans la maladie d'Addison.

Brit. Med. Journ., Londres, 3 : 5667, p. 392-393, 16 août 1969.

63 - MILCOU S.M. et coll.

Recherches concernant les vasculopathies chez les personnes âgées à la pathologie thyroïdienne.

Geront. Clin., 8, n° 5, 267-278, 20 fig., 1966.

64 - MIROUZE J., JAFFIOL C., MARY P., SEIGNALET J., PRIVAT J.M.

Anémie mégaloblastique cobalamino-curable au cours d'un myxoedème traité. Présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique et antithyroglobuline.

Journal de Médecine de Montpellier, juin 1968.

65 - MOSTBECK A.

La thyroïde chez le vieillard.
Wien. Klin. Wschr., n° 14, 252-256, 2 tabl., 8 avr. 1960.

66 - MOULIAS R.

Contribution à l'étude des auto-anticorps circulants chez les
sujets âgés.
Thèse Paris 1966, n° 527.

67 - MOULIAS R., REINERT Ph., DEVILLE-CHABROLLE A. et
BERTHAUX P.

Le test de transformation blastique des lymphocytes en présence
d'antigènes thyroïdiens.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd., des Hôp. de Paris.
Masson édit., Paris 1970.

68 - NEMEC J., VANA S., ZAMBAZIL V., BEDNAR J.

Relations entre le taux de PBI et le temps de réflexe achilléen.
Journal of Clin. Endoc. and Métab., Philadelphie, 29 : 3,
p. 394-397, mars 1969.

69 - NICK J.

Les atrophies myopathiques liées à l'insuffisance thyroïdienne
acquise de l'adulte. Etude critique des syndromes myo-hypo-
thyroïdiens de l'adulte.
Thèse Paris, 1943, n° 193.

70 - PEINER L., RHOADES H.

The use Progestatinal agents to retard homograft rejection
in rabbits a pilot study.
J. Amer. Ger. Soc. 13 : 765, 1965.

71 - PIETRA R., GIRARDI F., CONSTANZO F. et MIGLIORINI G.

La fonction thyroïdienne chez le vieillard. (I)
L'absorption thyroïdienne d'iode radioactif.
Minerva Med., 50, n° 32, 1164-1169, 21 av. 1959.

72 - PIETRA R., GIRARDI F., CONSTANZO F., MIGLIORINI G. et
TEDESCHI M.

La fonction thyroïdienne chez le vieillard. Le métabolisme de
base. Le cholestérol sanguin et l'iode lié aux protides (II).
Minerva, Med., 50, n° 32, 1169-1173, 21 av. 1959.

- 73 - PIETRA R., GIRARDI F., CONSTANZO F., MIGLIORINI G. et TEDESCHI M.

La fonction thyroïdienne chez le vieillard. III. Les tests de stimulus hypophysaire.
Minerva, Med., 50, n° 32, 1173-1177, 21 av. 1959.

- 74 - PORA E.A. et TOMA V.

L'involution normale et accidentelle du thymus.
Annales d'Endocrino., 30, n° 4, 519-531, juil-août 1969.

- 75 - PUECH A. et PAGES A.

La glande thyroïde du vieillard.
Montpellier Méd., 51, n° 4, 541-555, av. 1957.

- 76 - RAPP, ARONSON, BURTIN, GRABAR

Constituants and antigens of normal human gastris mucosa as characterized by electrophoris and immuno electrophoresis in agar.
J. Immuno. 92 : 579, 1964.

- 77 - REINFRANK R.F., KAUFMAN R.P., WETSTONE H.J. and GLENNON J.A.

Observations of the Achilles Reflexes Text.
J.A.M.A. Vol.199, n° 1, p.1 - 4 et 39, 1967.

- 78 - REINLEIN J.M.A., BERAESTEGUI V.N.

Les thyroïdites et les mécanismes d'auto-immunisation.
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris, 8, 295-308, 1967.

- 79 - ROBERTSON J.D.

Le taux du métabolisme basal chez le vieillard.
Lancet, 1, n° 7015, 296-297, 8 fév. 1958.

- 80 - ROGER P. et coll.

Glande thyroïde et obésité.
Rev. des CHU, Bordeaux, 9, p. 71-74, sept-oct. 1969.

- 81 - ROITT, DONIACH, SHAPLAND

Auto immunity in pernicious anemia and atrophic gastritis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 : 644, 1965.

- 82 - ROITT I., JONES M., DONIACH D.

Mechanism of tissue dosage in human and experimental auto immun thyroïditis.
Ind. Intern. Symp. Immunology, p. 171, Bennoschwabe Bâle, 1962.

- 83 - ROITT I., JONES J., MILLS G.

The activity of different fractions of homologous thyroid extract in the production of allergic-thyroidites in the rat.
Immunology 9 : 281, 1965.

- 84 - ROUZAUD M., BERTRAND J., LAMISSE F. et ROZENBAUM A.

Association diabète - myxoedème.
Cah. Col. de Méd. des Hôp. Paris, 10 : 6, p.419-427, mai 1969.

- 85 - ROYER R., DUC M., DUC M. L., LECLERE J., DORMAGEN et VIDAILHET

Ann. Méd. de Nancy, 6, 34-44, janv. 1967.

- 86 - SALMON Ch., GERBAL A.

Etude immunologique des anémies hémolytiques avec auto-anticorps.
Rev. Prat. XVII, n° 17, p.2431-2446, 1967.

- 87 - SAMEC V. et ZITA G.

Le test à l'iode radio-actif chez le vieillard.
Wien. Med. Wschr., 108, n° 50, 1103-1105, 13 déc. 1958.

- 88 - SCAZZIGA B. R.

Fonction thyroïdienne et métabolisme iodé dans la sénescence.
Schweiz. Med. Wschr., 96, n° 46, 1558-1562, 19 nov. 1966.

- 89 - SCAZZIGA B. R., BARBIERI L. L. et BERAUD T.

La fonction thyroïdienne chez le vieillard.
Schweiz. Med. Wschr., 85, n° 17, 393-395, 23 av. 1955.

- 90 - SCAZZIGA B. R. et LEMARCHAND-BERAUD Th.

Thyroïde et sénescence.
Méd. et Hyg., 25, n° 801, 1251, 15 nov. 1967.

- 91 - SCAZZIGA B. R., LEMARCHAND-BERAUD et VANNOTI A.

La fonction thyroïdienne dans la sénescence. Nouvelles données concernant le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.
Schweiz. Med. Wschr., 94, n° 51, 1778-1782, 19 déc. 1964.

- 92 - SCHUMACHER S. S. et PREMACHANDRA B. N.

Etude de l'immunité de la thyroglobuline. V. Age et immunité thyroglobulinique chez le rat.
J. of Geront., 23, n° 3, 311-317, 5 fig., juil. 1968.

93 - SPERANZA S.

Incidence of thyroid dysfunction in the presenile and senile age.
G. Geront., 10, 755-763, 1962.

94 - STEINBERG A.D.

Myxoedema and coronary artery disease a comparative autopsy study.
Ann. Int. Med., 68, p. 338-344, 1968.

95 - STREIFF F. et GILGENKRANTZ S.

Chromosomes et auto-anticorps.
Nouv. Rev. franç. d'Hémat., X, n° 1, 139-150, 1970.

96 - TAYLOR K.

Auto immune phenomena in pernicious anemia gastric antibodies.
Brit. Med. J. II : 1347, 1962.

97 - TOURNEUR R.

Glande thyroïde. Embryologie. Histologie.
E.M.C. Paris Glandes Endocrines, 10002 B 10, 1969.

98 - TOURNIAIRE J., GUINET P.

L'hypopituitarisme des tumeurs hypophysaires.
Rev. Prat. XVII, n° 28, p. 3955-39966, 1967.

99 - TURKINSTON R.W., LEBOVITZ H.E.

Extra-Adrenal Endocrine deficiencies in Addison's disease.
Am. J. Med., 43, 499-507, 1967.

100 - VERDOORN C., LUPS S.

The significance of voice and speech in diagnosing myxedema in aged.
Med. T. Geneesk., 105, 649-651, 1961.

101 - VERZAR F.

Les phénomènes de sénescence.
Minerva Médica, Turin, 60 : 77, p. 3612-3615, 26 sept. 1969

102 - VIGNALOU J., BERTHAUX P., LAURENT M.

Thyroïdites.
E.M.C. Paris, Glandes Endocrines 10008 A 40, 1969.

- 103 - VIGNALOU J. et LEMARCHAL A.
L'insuffisance thyroïdienne du 3ème âge.
Entretiens Bichat (Médecine), 407-416, 1964.
- 104 - VIGNALOU J., LEMARCHAL A. et ERLINGER S.
L'insuffisance thyroïdienne du troisième âge.
Monde Méd., 74, n° 1029, 853-862, mai-juin 1964.
- 105 - VOLPE R., ROW V. V., EZRIN C.
Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis.
J. Clin. Endocr., 27, 1275, 1967.
- 106 - WARTER J., ASCH L. et AARON Cl.
La fonction thyroïdienne du vieillard.
Ann. Endocr., 20, n° 4, 588-592, juil-août 1959.
- 107 - WILANSKY D. L., NEWSHAM L. G. S. et HOFFMAN M. M.
L'influence de la sénescence sur la fonction thyroïdienne :
les modifications fonctionnelles appréciables par l'I 131.
Endocrinology, 61, n° 4, 327-336, oct. 1957.
- 108 - WILLIAMS R. H.
Textbook of Endocrinology.
5ème édition - Saunders éd. 1968.
- 109 - WUEPPER K. D., WEGIENKA L. C., FUDENBERG H. H.
Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency.
Am. J. Med., 46, 206, 1963.
- 110 - ZITTOUN R. et ZITTOUN J.
Les anémies par carence en Vit. B 12 et en acide folique.
Problèmes étiologiques et méthodes d'investigations.
Rev. Prat. XX, n° 4, 573-597, 1970.
-



